Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

Die Wirkung von Spasmolytikakombinationen an der weißen Maus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Swanhilt Schleining
aus Marburg

Marburg 1968

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

Die Wirkung von Spasmolytikakombinationen an der weißen Maus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Swanhilt Schleining
aus Marburg

Marburg 1968

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg/Lahn am 29.2.1968
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan:	Prof. Dr. med. Rudolf Siegert
Referent:	Prof. Dr. med. Walter Schmid
Correferent:	Prof. Dr. med. Dr. med. dent. habil. Hans Heuser

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	5
B. Methodik und Material	
1. Allgemeines	7
2. Untersuchungen am Ganztier	7
3. Sektionsversuche	8
4. Verwendete Substanzen	9
5. Zur statistischen Verarbeitung der Messwerte	1o
C. Untersuchungsergebnisse	
I. Darstellung der Ergebnisse aus den Versuchen mit den Einzelsubstanzen	12
1. Spasmolytika	12
2. Andere Mittel	16
II. Ergebnisse der statistischen Auswertung der Versuche mit den Einzelsubstanzen	17
III. Kombinationsversuche	
1. Morphinum hydrochloric.+Atropinum sulfuric.	19
2. Papaverinum sulfuric.+Atropinum sulfuric.	19
3. Triflupromazin(Psyquil^{R})+Papaverinum sulfuric.	19
4. Triflupromazin(Psyquil^{R})+Atropinum sulfuric.	2o
5. Promethazin(Atosil^{R})+Atropinum sulfuric.	2o
6. Amidopyrin(Pyramidon^{R})+Atropinum sulfuric.	2o
7. Phenobarbital(Luminal^{R})+Papaverinum sulfuric.	2o
8. Phenobarbital(Luminal^{R})+Atropinum sulfuric.	21
9. Aldrin+Atropinum sulfuric.	21
1o. Chloramphenicol+Atropinum sulfuric.	22
IV. Sektionsserien bei Kombinationsversuchen	
1. Morphinum hydrochloric.+Atropinum sulfuric.	24
2. Triflupromazin(Psyquil^{R})+Atropinum sulfuric.	24
3. Triflupromazin(Psyquil^{R})+Papaverinum sulfuric.	25
D. Diskussion der Ergebnisse	26

Seite

E. Zusammenfassung 31

F. Literaturverzeichnis 33

Anhang:

Abbildungen I

Tabellen XVI

A. Einleitung

Die meisten Arzneimittel haben, selbst wenn sie in der Praxis mit einer gezielten Indikation angewendet werden, vielseitige Wirkungen. Dies trifft besonders für viele Pharmaka zu, die für zentrale Indikationen gegeben werden. So weist Morphin neben seiner schmerzstillenden, sedativen Wirkung peripher am Darm eine peristaltikhemmende Wirkung verbunden mit einer Tonisierung der glatten Muskulatur auf. Weiterhin kommen allen Phenothiazinderivaten zentrale und periphere Wirkungen zu. Für die Praxis handelt es sich dabei eigentlich nur darum, wie diese Effekte quantitativ verteilt sind. So ist z. B. das stark wirksame Neuroleptikum Chlorpromazin auch peripher parasympathikolytisch und sympathikolytisch wirksam, während ein anderes Phenothiazinderivat, das Atosil, als Antihistaminikum gebraucht wird, gleichzeitig aber auch ausgesprochen zentral sedativ wirkt.

Viele Sedativa, gerade aus der Phenothiazinreihe, sind in der alltäglichen Praxis häufig gebraucht. Es ist deswegen von Interesse, wie auf Grund ihrer peripheren Angriffspunkte der Effekt anderer peripher wirksamer Substanzen verändert wird. Als Beispiel wählten wir die Gruppe der Spasmolytika. Es ist bei der spasmolytischen Testung üblich, am isolierten Organ zu arbeiten. Zweifellos erhält man aber sicherere Aussagen, wenn man am Ganztier arbeitet. Hier bestehen allerdings nicht ganz unerhebliche methodische Schwierigkeiten, wenn man nicht durch operative Eingriffe vegetative Organe wie z. B. den Darm zugänglich machen will. Am intakten Tier bietet sich die Magen-Darmzeit als Test an. Bei der Prüfung von Laxantien wurde dieser Test von verschiedenen Autoren (14,22) mit Erfolg angewendet. Nach orientierenden Untersuchungen von W. Schmid (21) scheint er auch für die Prüfung von Spasmolytika in Frage zu kommen.

In der vorliegenden Arbeit griffen wir auf diese Methode zurück und prüften neben der Einzelwirkung vorwiegend die Kombination von Morphinum hydrochloric. und von

den beiden Phenothiazinderivaten Triflupromazin (Psyquil^{R}) und Promethazin (Atosil^{R}) mit dem parasympathikolytischen Spasmolytikum Atropin und dem muskulotropen Spasmolytikum Papaverin.

B. Methodik und Material

1. Allgemeines

Die Versuche wurden an männlichen Albinomäusen des Reinzuchtstammes N M R I der Versuchstieranstalt S. Ivanovas, Kissleg, Allgäu, durchgeführt. Eine besondere Vorbereitung der Tiere war nicht erforderlich. Sie wurden bei einer konstanten Zimmertemperatur von 27 - 28° C gehalten und erhielten Trockenfutter Intermast der Firma Ssniff und Wasser in Saugflaschen ad libitum. Das Gewicht der Mäuse musste zwischen 2o - 25 g liegen, da ältere und schwerere Tiere zu grosse Abweichungen der Ergebnisse brachten.

Den unvorbehandelten d.h. direkt vom Futter entnommenen Tieren wurde das zu untersuchende Medikament oder eine Kombination zweier Pharmaka subcutan in die Nackenfalte injiziert und sofort danach mit einer Magensonde eine Testnahrung gegeben, die aus einem o,1 %igen Kleister aus Amylum solani bestand, der mit dem wasserunlöslichen, nicht resorbierbarem Carminum rubrum stark angefärbt war. (21)

In Vorversuchen wurde zunächst ermittelt, ob eine Futter- und Wassergabe während des Versuches notwendig war. Bei drei von acht Tieren betrug die Passagezeit der Ingesta ca. neun Stunden, nachdem nach einer Hungerzeit von sechs Stunden Futter und Wasser gegeben worden war. Bei den restlichen fünf Tieren wurde ohne Fütterung eine Passagezeit von 2-3 Stunden ermittelt. Auf Grund dieses Ergebnisses wurde direkt nach der Injektion und nach Verabreichung der Testnahrung wieder normales Futter gegeben, um eine geregelte Verdauung aufrecht zu erhalten.

2. Untersuchungen am Ganztier

Für die Versuchsserien wurden jeweils 16 - 24 Mäuse verwendet, die in vier Gruppen eingeteilt wurden. Die erste Gruppe wurde mit einer Kombination, bestehend aus zwei verschiedenen Pharmaka, injiziert. Die zweite Gruppe erhielt die eine Komponente in gleich hoher Dosis wie in der

Kombination; die dritte Gruppe die andere Komponente in gleicher Weise.

Die Kontrollgruppe wurde lediglich mit der gefärbten Testnahrung gefüttert. Es wurde dann die Zeit von der Injektion und der Gabe der Testnahrung bis zum Erscheinen des ersten rotgefärbten Kotballens gemessen.

Da die normale Passagezeit erheblichen Schwankungen unterlag (91,2 - 169,0 min) bei einem Durchschnitt von 111,8 min, waren Kontrollserien notwendig. Wegen dieser Abhängigkeit war es bei der Auswahl der Dosen sehr schwer möglich, ein Dosierungsschema von vornherein festzulegen, da die Versuche in einem Zeitraum von einem Jahr durchgeführt wurden. Bei der Auswertung ist deswegen in erster Linie das Ergebnis des Einzelversuches zugrunde gelegt worden und nicht Durchschnittswerte aller verwendeter Dosen.

Durch die Aufteilung der Mäuse in vier Gruppen, die entweder die Kombination, oder nur eine Komponente davon injiziert bekamen, oder denen lediglich die Testnahrung verabreicht wurde, konnten einmal Dosis-Wirkungskurven der einzelnen Pharmaka hergestellt und ihre Allgemeinwirkungen untersucht werden. Zum anderen bestand die Möglichkeit, eine Addition, Überaddition oder Abschwächung als Kombinationswirkungen zu ermitteln, indem zunächst die Verlangsamung der Passage der ersten bis dritten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe errechnet wurde, und dann die Summe der Wirkungen der Einzelsubstanzen von der Kombinationswirkung subtrahiert wurde.

3. Sektionsversuche

In einer weiteren Versuchsreihe wurden Sektionsserien durchgeführt, um feststellen zu können, in welchem Abschnitt des Magen-Darmkanales es hauptsächlich zu einer Passageverzögerung kommt. Auch diese Methode wurde von W. Schmid (21) angegeben.

In jeder Serie wurden 1o - 15 Mäuse verwendet, die alle eine gleichhohe Dosis einer Kombination zweier Pharmaka oder ein einzelnes Medikament injiziert bekamen und danach die Testnahrung erhielten. In fünf Gruppen eingeteilt,

wurden nach 2o, 4o, 6o, ... min je 2 - 3 Tiere durch Genickschlag getötet, die Bauchhöhle eröffnet und das Magen- und Darmkonvolut im Ganzen entfernt, vom Mesenterium befreit und schonend ausgebreitet. Der bereits rot durchschimmernde Kot wurde aufgesucht, und der Darm bis zur Spitze der Farbsäule im Verhältnis zur Länge des gesamten Dünn- oder Dickdarmes gemessen. Ausserdem wurde der Füllungszustand des Magens und der Harnblase überprüft, und das Ende der Farbsäule ermittelt. Auch hier wurde als Erstes eine Kontrolluntersuchung mit nicht behandelten Tieren durchgeführt, die nur die Testnahrung erhielten. Die dabei gefundenen Werte wurden als Vergleich für die weiteren Untersuchungen herangezogen. Dadurch wurde es möglich, festzustellen, in welchem Abschnitt des Magen-Darmkanales die Passageverlangsamung unter der Wirkung des jeweiligen Medikamentes oder einer bestimmten Kombination hauptsächlich zustande kommt.

Die Konzentrationen der Substanzen wurden so gewählt, dass eine sichere Wirkung zu erwarten war. Da dadurch die Höhe der Dosierung von Substanz zu Substanz verschieden ist, können keine Vergleiche der Medikamente untereinander über die Dauer der Passageverzögerung angestellt werden.

4. Verwendete Substanzen

Substanzen	Angewendeter Dosierungsbereich
Atropinum sulfuricum	o,o5 - 5,o mg/kg K.G.[1]
Papaverinum sulfuricum	2,5 - 1o,o mg/kg K.G.
Morphinum hydrochloricum	1,o - 6,o mg/kg K.G.
Promethazin (Atosil^{R},Bayer)	2,5 - 7,5 mg/kg K.G.
Triflupromazin (Psyquil^{R},v.Heyden)	o,o5 - 5,o mg/kg K.G.
Amidopyrin (Pyramidon^{R},Hoechst)	1o,o - 1oo,o mg/kg K.G.
Phenobarbital (Luminal^{R},Bayer)	25,o - 2oo,o mg/kg K.G.
Aldrin	1,o - 1o,o mg/kg K.G.
Chloramphenicol[2]	4oo,o - mg/kg K.G.

1) K.G. = Körpergewicht

2) freundlicherweise von der Fa. Bayer-Leverkusen zur Verfügung gestellt.

5. Zur statistischen Verarbeitung der Messwerte

Da gerade bei biologischen Untersuchungen sehr grosse Schwankungen auftreten, müssten sehr viele Einzelmessungen durchgeführt werden, um eine grössere Genauigkeit und eine geringere Streuung um den Mittelwert zu erhalten. Durch Ermittlung der Standardabweichung lässt sich der Bereich bestimmen, innerhalb dessen die wahren Werte mit angebbarer Wahrscheinlichkeit liegen.

Zunächst wird der Mittelwert $\bar{x}$ durch das arithmetische Mittel bestimmt.

$$\bar{x} = \frac{\Sigma x}{N}$$

Σx = Summe der Messwerte
N = Anzahl der Messungen

Die Standardabweichung σ drückt die Verteilung der Varianten um den Mittelwert aus. Da der wahre Mittelwert μ unbekannt ist, wird die Standardabweichung σ auf Grund der Abweichungen der Stichprobenwerte vom Stichprobenmittelwert $\bar{x}$ geschätzt, und zwar nach der Formel:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (x - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

wobei σ die Wurzel aus der Summe der quadrierten Abweichungen vom Mittelwert, dividiert durch die Zahl der Freiheitsgrade N-1 ist.

Für den genauen Wert der Standardabweichung aller Mittelwerte von Stichproben einer bestimmten Grösse N gilt die Beziehung:

$$\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

(= Stichprobenfehler des Mittelwertes)

$\sigma_{\bar{x}}$ besagt nach den Gesetzen der Normalverteilung, dass 68,26 % der Stichprobenmittelwerte vom wirklichen Mittelwert μ um $\pm\ \sigma_{\bar{x}}$ abweichen, die restlichen 31,74 % aber stärkere Schwankungen zeigen.

Zur Beurteilung, ob die Mittelwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ zweier getrennter Messreihen zufällig oder wirklich (signifikant) voneinander verschieden sind, wird der t-Test durchgeführt, der eine Berechnung der Signifikanz des Mittelwertunterschiedes darstellt.

Zur Prüfung des Unterschiedes wird die Formel benutzt, bei der die Stichprobenfehler beider Mittelwerte getrennt aus den Standardabweichungen berechnet werden.

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}}}$$

Ausserdem wird die Zahl der Freiheitsgrade bestimmt nach der Formel:

$$df = \frac{N_1 + N_2 - 2}{2} \quad \text{wenn } N_1 = N_2 \text{ ist.}$$

Anhand der t-Tabelle wird dann der Wert p=probilitas= Wahrscheinlichkeit ermittelt, der ein Kriterium dafür darstellt, ob die Mittelwerte sich signifikant unterscheiden oder nicht.

Je kleiner p ist, desto grösser ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Zufälligkeit der Abweichungen nicht vorliegt, sondern der Unterschied statistisch gesichert ist. Im allgemeinen nimmt man bei biologischen Untersuchungen von p= o,o5 bereits signifikante Unterschiede an, was bedeutet, dass die Irrtumswahrscheinlichkeit 5 % beträgt.

C. Untersuchungsergebnisse

I. Darstellung der Ergebnisse aus den Versuchen mit den Einzelsubstanzen.

1. Spasmolytika

a) Atropinum sulfuricum

Allgemeinsymptome traten durch Atropin ab o,5 mg/kg K.G. in Abhängigkeit von der Höhe der Dosierung auf. Es kam zu allgemeiner Beruhigung der Tiere und Verhärtung des Kotes.

Die Wirkung am Darm zeigte sich in einer starken Verlangsamung der Passage, die sich bereits bei o,1 mg/kg K.G. auswirkte und dann bis zu einem Wirkungsmaximum bei ca. 1 mg/kg K.G. mit einer 54,5%igen Verzögerung anstieg. Weitere Erhöhung der Dosis brachte keine Steigerung der Wirkung auf die Passagezeit. Die Verzögerung bei o,1 mg/kg K.G. ist zwar noch nicht signifikant gesichert, doch werden bereits durch o,25 mg/kg K.G. Ergebnisse erzielt, bei denen die Wahrscheinlichkeit, dass die Verzögerung auf Zufall beruht, nur 5% oder sogar 1% beträgt. (Tab. 1) Die Dosis-Wirkungskurve verläuft parabelähnlich. Bei einer Verzögerung von ca. 55% nähert sie sich anscheinend einem Grenzwert, der selbst bei wesentlicher Steigerung der Dosis nicht überschritten wird. (Abb.2)

Die einzelnen Werte bei gleichhoher Dosierung differieren sehr stark, was zum Teil auf jahreszeitliche Einflüsse zurückgeführt werden kann. Abb. 3 zeigt um 7o% variierende Ergebnisse zwischen Versuchen, die im Spätsommer durchgeführt wurden, und solchen des Winters. Diese prozentuale Differenz ist bei allen Dosierungen etwa gleich gross. Die Winter-Tiere sind demnach weniger empfindlich. Auf diese Schwankungen ist auch zurückzuführen, dass die Dosis-Wirkungskurve nach einem Wirkungsmaximum bei 1 mg/kg K.G. einen wieder leicht abfallenden Verlauf nimmt. Bei Vernachlässigung dieser Extremwerte wird sie parabelähnlich.

Der Hauptangriffspunkt des Atropins liegt, wie aus den Sektionsversuchen hervorgeht, in der zweiten Hälfte des Dünndarmes und vor allem im Dickdarm. (Abb.12)

b) Papaverinum sulfuricum

Papaverin verursacht nur geringe Allgemeinsymptome. Es kam zu einer dosisabhängigen, leichten Beruhigung der Tiere. Der Kot war nicht verhärtet.

Die Dosis-Wirkungskurve verläuft flach ansteigend und leicht S-förmig gekrümmt. (Abb.4)

Eine Konzentrationssteigerung von 2,5 mg/kg K.G. auf 1o mg/kg K.G. führte nur zu einer Wirkungszunahme von etwa 3o %. 2,5 mg/kg K.G. bewirken aber noch eine, wenn auch nicht signifikante, Verzögerung der Passage. (Tab.2) Die Verlangsamung kommt im letzten Drittel des Dünndarmes und im Dickdarm zustande. (Abb.13)

c) Morphinum hydrochloricum

Die Allgemeinsymptome, die durch Morphin hervorgerufen werden, bestehen aus einer allgemeinen Beruhigung der Tiere und in höheren Konzentrationen dem STRAUB'schen Schwanz-Phänomen.

Eine Dosis von 1 mg/kg K.G. verursacht bereits eine 25 %ige, signifikante Verzögerung, die bei 6 mg/kg K.G. auf 125 % ansteigt und nur mit o,1 %iger Wahrscheinlichkeit auf Zufall beruht. (Tab.3)

Die Dosis-Wirkungskurve verläuft dieser Reaktionserhöhung zufolge steil ansteigend und ausserdem umgekehrt S-förmig gekrümmt (Abb.5). Im Wahrscheinlichkeitsnetz kommt es nicht zu einer geradlinigen Abhängigkeit zwischen Dosis und Wirkung, sondern zu einer hyperbelähnlichen.

Entsprechend dem Angriffspunkt des Morphins an den Sphinkteren kommt es zu einem längeren Verweilen der Testnahrung im Magen, zu einer stärkeren Füllung des Magens und auch der Harnblase. Ausserdem ist die Passagezeit im Dünndarm verlängert, im Dickdarm entspricht sie der der Kontrolltiere. (Abb.14).

d) Promethazin (Atosil^{R})

Durch Atosil kommt es zu einer geringen Passageverzögerung im Darm, die bis zu einer Dosis von 7,5 mg/kg K.G. nicht über 35 % ansteigt und keinen signifikanten Unterschied zur Kontrolle aufweist, also somit in den Rahmen der Zufälligkeit hineinfällt. Eine Dosis von 2,5 mg/kg K.G. hat praktisch keine Wirkung mehr. (Tab.4)

Bei 7,5 mg/kg K.G. kam es zum Schlaf der Tiere. Die Konsistenz des Kotes war normal.

Sektionsversuche wurden mit Atosil nicht durchgeführt.

e) Triflupromazin (Psyquil^{R})

Psyquil löst stärkere Allgemeinerscheinungen aus als Atosil. Bei Dosen über 1 mg/kg K.G. bleiben die Tiere nach einer bei den einzelnen Mäusen variierenden Zeit liegen und bewegen sich nicht mehr. Die Beine sind weit vom Körper weggestreckt. Vorher ist das Laufen sehr erschwert. Die allgemeine Bewegungsarmut geht nicht parallel mit der spasmolytischen Wirkung am Magen-Darmkanal, d.h. die Allgemeinsymptome halten länger an als die Passage der Ingesta verzögert ist. Der Kot ist von wechselnder Konsistenz. Die Harnentleerung ist nicht beeinträchtigt. Die Kotausscheidung erfolgt spontan nach längerem Verhalten.

Die Dosis-Wirkungskurve steigt steil an, ab o,1 mg/kg K.G. fast geradlinig, bis zu einer etwa 9o %igen Verlängerung der Passagezeit bei 2 mg/kg K.G. (Abb.7)

Signifikante Unterschiede zwischen Kontrolltieren und mit Psyquil injizierten Mäusen treten schon bei Dosen von o,25 mg/kg K.G. auf, während Dosen von o,o5 mg/kg K.G. bereits eine, wenn auch vielleicht zufällige Verzögerung hervorrufen. (Tab.5)

Die Sektionsversuche ergaben eine Passageverzögerung in der zweiten Hälfte des Dünndarmes und im Dickdarm. Das Ergebnis war allerdings nicht ganz eindeutig, da die Tiere, die nach 6o min seziert wurden, überhaupt keine Beeinträchtigung der Passage zeigten, dagegen führte die

gleiche Dosis bei denjenigen, die nach 1oo min getötet wurden, zu einer um den gesamten Dickdarm verzögerten Passage. Auch die Einzelwerte zeigen sehr grosse Varianzen. (Abb.15)

f) Amidopyrin (Pyramidon^{R})

Allgemeinsymptome traten durch Pyramidon fast keine auf. Der Kot war etwas verhärtet, der Urin rötlich gefärbt. Bei Dosen bis zu 1oo mg/kg K.G. traten keine signifikanten Passageunterschiede gegenüber den Kontrolltieren auf, obwohl es bei dieser Dosierung zu einer Verzögerung von 43 % kam (Tab.6). Die Ursache dafür kann eine zu kleine Stichprobe sein.

Die Dosis-Wirkungskurve verläuft parabelförmig, d.h. es ist anzunehmen, dass auch bei Erhöhung der Menge des Medikamentes keine wesentlich höhere Wirkung zu erwarten ist, sondern diese sich einem im Unendlichen gelegenen Grenzwert nähert. Das bedeutet, dass Amidopyrin die Passagezeit nicht oder nur unwesentlich beeinflusst. (Abb.8)

g) Phenobarbital (Luminal^{R})

Die Allgemeinerscheinungen sind sehr ausgeprägt. Etwa 4 min nach der Injektion tritt eine starke Erregung der Tiere auf mit völlig unkoordinierten Bewegungen und Hin- und Herfallen der Tiere. Je stärker die Dosis ist, desto kürzer hält dieser Zustand an, aber desto ausgeprägter ist er. Danach folgt allgemeine Beruhigung oder Schlaf in Narkose mit Seitenlage. Dies tritt bei 2oo mg/kg K.G. nach ca. 1o min ein, bei 1oo mg/kg K.G. nach etwa 1 Std. und bei 5o mg/kg K.G. nach ca 2 Stunden. Nach Beendigung der Passagezeit halten die Allgemeinwirkungen noch länger an. Die mit 2oo mg/kg K.G. injizierten Tiere wurden nach 2o Stunden getötet. Sie hatten sich nach Eintritt der allgemeinen Ruhe nicht mehr bewegt.

Die Dosis-Wirkungskurve verläuft flach ansteigend und fast geradlinig. Sie erreicht aber doch bei 1oo mg/kg K.G. eine fast 1oo %ige Verzögerung (Abb.9). Bei 5o mg/kg K.G.

wurde nur in einem Fall ein signifikanter Unterschied zu der Kontrolle ermittelt (Tab.7)

2. Andere Mittel

Die beiden nachfolgenden Substanzen, Aldrin und Chloramphenicol wurden verwendet, weil sie die Fermentaktivität der Lebermikrosomen verändern. Aldrin führt zu einer Steigerung, Chloramphenicol zu einer Hemmung.

a) Aldrin

Aldrin verursachte per os verabreicht weder nach 24 noch nach 48 Stunden irgendwelche Allgemeinerscheinungen.

Ab 1 mg/kg K.G. kam es zu einer Verzögerung der Passage, die allerdings erst bei 1o mg/kg K.G. signifikant wurde. (Tab.8) Auch hier nähert sich die Dosis-Wirkungskurve anscheinend einem Grenzwert, der bei einer 3o %igen Verzögerung liegt. (Abb.1o)

b) Chloramphenicol

4oo mg/kg K.G. Chloramphenicol als Einzelsubstanz per os mit dem Trinkwasser gegeben hatte keinerlei passageverzögernde Wirkung. Auch das Allgemeinbefinden der Tiere war nicht gestört.

Eine Dosis-Wirkungskurve konnte daher nicht hergestellt werden.

II. Ergebnisse der statistischen Auswertung der Versuche mit den Einzelsubstanzen.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse zeigte in den meisten Fällen, dass von einer bestimmten Konzentration an eine scharfe Grenze zwischen zufälliger und signifikanter Passageverzögerung zu ziehen ist.

Es ist aber verständlich, dass oft trotz grosser prozentualer Verzögerung keine Signifikanz zu verzeichnen war, da die Grösse der Stichproben relativ klein war, und es dadurch zu einer mehr oder weniger grossen Standardabweichung kam.

Es seien noch einmal die Konzentrationen der einzelnen Pharmaka aufgeführt, von denen ab es zum Überwiegen der signifikanten Werte kam.

Durch Atropin treten mit wenigen Ausnahmen ab o,75 mg/kg K.G. bis zu 5 mg/kg K.G. signifikante Verzögerungen auf, obwohl bereits die ersten gesicherten Ergebnisse durch o,25 mg/kg K.G. erzielt wurden. (Tab.1)

Papaverin zeigt ein uneinheitlicheres Bild. Einzelne signifikante Ergebnisse waren im Bereich von 5-1o mg/kg K.G. zu verzeichnen. (Tab.2)

Eine statistisch gesicherte Passageverzögerung ergibt sich durch Morphin in zwei Fällen bereits bei 1 mg/kg K.G. und bleibt dann, ansteigend bis zu 6 mg/kg K.G., durchgehend erhalten. (Tab.3)

Atosil führte in den Dosen von 2,5 - 7,5 mg/kg K.G. zu keinem wirklichen Unterschied gegenüber den Kontrollen. (Tab.4)

Ein Überwiegen der signifikanten Werte kommt durch Psyquil bereits ab 0,25 mg/kg K.G. bis zu 5 mg/kg K.G. zustande. (Tab.5)

Bei den Versuchen mit Pyramidon in den Grenzen von 10 - 100 mg/kg K.G. kam es zu keinem gesicherten Ergebnis, obwohl sich Verzögerungen bis zu 49,7 % ergaben. (Tab.6)

Durch Luminal kam es nur in einem Fall bei einer Dosis von 50 mg/kg K.G. zu einer signifikanten Verzögerung, obwohl die Konzentration auf 100 mg/kg K.G. erhöht wurde. (Tab.7)

Aldrin verursachte nur in einer Stärke von 10 mg/kg K.G. eine gesicherte Passageverzögerung, nachdem die Testnahrung 48 Stunden nach der Aldrin-Fütterung gegeben worden war. Die Versuche mit Dosen ab 1 mg/kg K.G. brachten kein gesichertes Ergebnis. (Tab.8)

Chloramphenicol hat als Einzelsubstanz keine spasmolytische Wirkung, sodass auch keine Signifikanz-Berechnungen durchgeführt werden konnten.

III. Kombinationsversuche

1. Morphinum hydrochloric. + Atropinum sulfuric.

Bei der Kombination von Morphin + Atropin ergaben sich in vier Versuchen leicht überschiessende Werte gegenüber den theoretisch zu erwartenden, d.h. die durch die Kombination verursachte Transporthemmung im Darm war bis zu 15,8 % stärker als die durch einfache Addition der Wirkungen der beiden Pharmaka errechnete Verzögerung. In zwei Untersuchungen kam es auch zu negativen Ergebnissen, die aber sehr geringfügig waren und daher unberücksichtigt bleiben können. Da diese positiven und negativen Differenzen zur einfachen Addition nicht über 15 % hinausgehen, liegt vermutlich ein additives Wirkungsergebnis vor. (Tab.9, 19)

2. Papaverinum sulfuric. + Atropinum sulfuric.

Mit dieser Kombination wurden vier Versuche durchgeführt, wovon zwei positiv und zwei negativ ausfielen. Es kam also zu schwach überadditiven, aber auch zu geringfügig abgeschwächten Wirkungen. Die Schwankungen liegen sowohl im negativen als auch im positiven Bereich nicht höher als 1o - 2o %. Daher kann man wahrscheinlich auch bei dieser Kombination von einer einfachen Addition der Einzelwirkungen sprechen. (Tab. 1o, 2o)

3. Triflupromazin(Psyquil^{R}) + Papaverinum sulfuric.

Bei allen Untersuchungen lag die Kombinationswirkung unter dem errechneten Wert. Da der meist mit $\pm$ 2o % angegebene Bereich der möglichen Schwankungen um 15 % in einem Fall in negativer Richtung überschritten wird, und zusätzlich kein positives Ergebnis erzielt wurde, liegt anscheinend eine Abschwächung der Einzelwirkungen vor. Dieses Ergebnis ist allerdings anhand der vier durchgeführten Untersuchungen nicht hinreichend zu sichern. Auffallend ist, dass in drei Fällen der Kombinationseffekt

etwa gleich hoch ist wie der, der durch Psyquil alleine hervorgerufen wurde. (Tab.11, 21)

4. Triflupromazin(Psyquil^{R}) + Atropinum sulfuric.

Hierbei wird durch Kombination die rechnerisch durch Addition der Einzelwerte gefundene Transporthemmung der Ingesta in einem Fall um 53 % überstiegen. Auch die übrigen Werte liegen zur Hälfte über der mit 2o % angenommenen Schwankungsbreite in positiver Richtung. Dies läßt die Vermutung einer Überaddition zu.

Bei Kombination mit verschiedenen Konzentrationen ergab sich, dass bei weniger als o,5 mg/kg K.G. Atropin und weniger als o,1 mg/kg K.G. Psyquil keine überadditiven Effekte mehr auftraten, wenn auch bei Kombination von Psyquil + Atropin die Atropindosis gesteigert wurde, die Psyquildosis aber gleich niedrig blieb. (Tab.12, 22) Ausserdem wurde im Monat März eine unterschiedliche Atropin- und Psyquilempfindlichkeit gegenüber der im Juli gefunden. Die Ergebnisse des Sommers sind stark erhöht.

5. Promethazin(Atosil^{R}) + Atropinum sulfuric.

Bei der Atosil + Atropin-Kombination kommt das Ergebnis einer Addition der Einzelwirkungen nahe, auch wenn eine davon abweichende, verstärkte Transporthemmung mit einer Differenz von + 11,8 % auftrat. (Tab.13, 23)

6. Amidopyrin(Pyramidon^{R}) + Atropinum sulfuric.

Die Abweichungen von der rechnerisch gefundenen Summe der Einzelwirkungen durch die Kombination von Pyramidon + Atropin sind sehr gering; sie reichen nur von -6,3 % bis + 8,6 %. Obwohl nur drei Versuchsserien durchgeführt wurden, scheint eine additive Wirkung doch recht sicher zu sein. (Tab.14, 24)

7. Phenobarbital(Luminal^{R}) + Papaverinum sulfuric.

Bei Kombinationen mit Luminal spielen anscheinend die

bereits früher beschriebenen Allgemeinwirkungen dieses Medikamentes eine Rolle. Das Ergebnis fiel in zwei Fällen positiv, in einem negativ aus; die Differenz zur einfachen Addition schwankt somit zwischen - 8,7 % und +29,8 %. Obwohl die Grenze von ±2o % überschritten wird, handelt es sich vermutlich doch um eine einfache Addition der Wirkungen, bei der die Auswirkungen der Allgemeinsymptome hineinspielen. (Tab.15, 25)

8. Phenobarbital(Luminal^{R}) + Atropinum sulfuric.

Die Verzögerung durch beide Pharmaka gemeinsam war bis auf einen Fall kleiner als die addierten Wirkungen der Substanzen alleine. Die negativen Werte liegen zwischen -25,7 % und -45,3 % und sind somit als wirkliche Abschwächung der Einzelergebnisse zu betrachten. Die eine, anscheinend nicht abgeschwächte Wirkung der Kombinationsversuche, kam dadurch zustande, dass die Substanzen Luminal und Atropin, alleine injiziert, in diesem Versuch praktisch keine Wirkung hatten. (Tab.16, 26)

9. Aldrin + Atropinum sulfuric.

Bei dieser Untersuchung bestätigte sich die Vermutung einer Förderung des Atropinabbaues durch Aldrin in der Leber.[1)] Bei dem nach 48 Stunden nach der Aldrin-Gabe durchgeführten Versuch ergab die durch die Kombination hervorgerufene Verzögerung anscheinend einen reinen Atropin-Wert. In einem anderen, nach 24 Stunden durchgeführten Versuch wurde die Atropin-Wirkung durch Aldrin um 36,9 % abgeschwächt, wenn man die durch Aldrin bedingte Verzögerung gleich null annimmt, da sie auch mit 8,4 % als Streuung um den Nullwert betrachtet werden kann. Bei der Kombination war also die verringerte Verlangsamung gegenüber der Wirkung der Einzelsubstanzen noch um diesen Wert grösser, d.h. = -45,3 %. (Tab.17, 27)

---

1) unveröffentlichte Untersuchung des Pharmakologischen Institutes der Universität Marburg.

1o. Chloramphenicol + Atropinum sulfuric.

Chloramphenicol zusammen mit Atropin verlangsamt die Passage der Ingesta erheblich, sodass wahrscheinlich die abbauhemmende Wirkung des Chloramphenicols auf andere Medikamente sicher zu sein scheint (4). Die Transporthemmung durch 4oo mg/kg K.G. Chloramphenicol + 1 mg/kg K.G. Atropin ist als Kombination fast doppelt so gross wie die Addition der Einzelwirkungen; diese wiederum ist etwa gleich dem reinen Atropin-Wert, da Chloramphenicol als Einzelsubstanz praktisch keine Wirkung auf den Darm hat. (Tab.18, 28)

Zusammenstellung der Kombinationsergebnisse

additiv:

1. Morphinum hydrochloric. + Atropinum sulfuric.
2. Papaverinum sulfuric. + Atropinum sulfuric.
3. Phenobarbital(Luminal^{R}) + Papaverinum sulfuric.
4. Promethazin(Atosil^{R}) + Atropinum sulfuric.
5. Amidopyrin(Pyramidon^{R}) + Atropinum sulfuric.

überadditiv:

1. Triflupromazin(Psyquil^{R}) + Atropinum sulfuric.
2. Chloramphenicol + Atropinum sulfuric.

abgeschwächt:

1. Triflupromazin(Psyquil^{R}) + Papaverinum sulfuric.
2. Phenobarbital(Luminal^{R}) + Atropinum sulfuric.
3. Aldrin + Atropinum sulfuric.

IV. Sektionsserien bei Kombinationsversuchen

Durch Sektionsversuche bei einigen Arzneimittelkombinationen sollte festgestellt werden, ob sich die Wirkung der Einzelsubstanzen am Magen-Darmkanal durch die gemeinsame Injektion ergänzen, verstärken oder aufheben lässt.

Da auch hier nicht nur die Kombination alleine untersucht wurde, sondern gleichzeitig auch die Einzelsubstanzen, lassen sich einwandfreiere Vergleiche ziehen.

Die Dosierung der Medikamente wurde in einer Höhe gewählt, die, nach den vorausgegangenen Versuchen, eine sichere Passageverzögerung erwarten liess.

1. 1,o mg/kg K.G. Morphin + o,5 mg/kg K.G. Atropin

Entsprechend den Sektionsversuchen mit den Einzelsubstanzen müsste es bei dieser Kombination zu einer Ergänzung der Wirkungen beider Pharmaka am Magen-Darmkanal kommen. Die Morphin-Wirkung am Sphinkter pylorus wird deutlich durch die starke Füllung des Magens. Ausserdem ist die Passage im gesamten Dünndarm verzögert, was wohl dem gemeinsamen Angriff beider Medikamente am Dünndarm entspricht, wobei im ersten Drittel mehr eine Morphin-Wirkung vorherrscht, in der zweiten Hälfte aber eine Atropin-Wirkung.

Die Verlangsamung im Dickdarm wird anscheinend alleine durch das Atropin verursacht, da, wie aus den Einzelversuchen hervorgeht, das Morphin keine Wirkung am Dickdarm hat und auch bei der Kombination keine Anzeichen einer verstärkten Verzögerung im Dickdarm gegenüber Atropin alleine zu finden sind. Die Füllung des Magens ist bei Kombination beider Mittel genauso stark, wie bei Morphin alleine, die der Harnblase wesentlich schwächer. (Abb.16)

2. o,5 mg/kg K.G. Psyquil + o,5 mg/kg K.G. Atropin

Diese Kombination zeichnet sich dadurch aus, dass in der ersten Hälfte des Dünndarmes überhaupt keine Verzö-

gerung gegenüber den Kontrolltieren zu beobachten ist.

Der Hauptangriffspunkt liegt in der zweiten Hälfte des Dünndarmes. Hier verweilt die Testnahrung etwa 8o min länger als bei den Kontrolltieren. Auch Atropin alleine bewirkt eine Verzögerung in diesem Abschnitt und Psyquil zeigt an dieser Stelle die stärksten Unregelmässigkeiten. Die Passage im Dickdarm benötigt bei den Einzelsubstanzen eine Zeit von etwa 8o min, im Gegensatz zu 6o min bei den Kontrollen und auch etwa 6o min bei der Kombination. Es kommt also wahrscheinlich, trotz gemeinsamem Angriff der beiden Substanzen am Dickdarm, zu keiner verstärkten Wirkung in diesem Abschnitt.

Die Füllung des Magens ist normal stark, die der Harnblase wird mit der Zeit immer schwächer. (Abb.17)

3. 7,5 mg/kg K.G. Papaverin + 1,o mg/kg K.G. Psyquil

Wie die beiden Einzelsubstanzen so verhält sich auch in der ersten Hälfte des Dünndarmes die Kombination. Es kommt dort zu keiner Verlangsamung. In der zweiten Hälfte des Dünndarmes ist der Transport stark gehemmt. Die Testnahrung verweilt dort etwa 1oo min im Gegensatz zur Kontrolle, bei der diese Strecke in 2o min passiert ist. Diese Wirkung ist vermutlich mehr auf das Papaverin zurückzuführen, obwohl auch Psyquil, wenn auch nicht so stark und regelmässig, an diesem Abschnitt angreift. Im Dickdarm entspricht die Transporthemmung der bei den Einzelsubstanzen.

Die bei Psyquil alleine auftretende starke Harnblasenfüllung ist bei der Kombination mit Papaverin nicht festzustellen. (Abb.18)

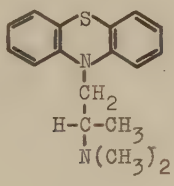
D. Diskussion der Ergebnisse

Die Bestimmung der Darmpassagezeit an der Maus hat sich nach den vorgelegten Ergebnissen als geeignet zur Untersuchung spasmolytisch wirkender Mittel erwiesen. Anhand der Verlangsamung der Passage der Ingesta lassen sich Rückschlüsse auf die spasmolytische Wirksamkeit der einzelnen Pharmaka ziehen, in Sektionsserien der Ort der Wirkung nachweisen. Weiterhin ist es möglich, unter gleichen Versuchsbedingungen und bei gleichem Tiermaterial Dosis-Wirkungsbeziehungen aufzuzeichnen. Diese haben für die Einzelsubstanzen einen charakteristischen Verlauf und können in bestimmte Gruppen eingeteilt werden. So sind die Kurven von Atropinum sulfuric. und Trifluopromazin(Psyquil^{R}) parabelähnlich gekrümmt, die von Papaverinum sulfuric. und Aldrin S-förmig, von Morphinum hydrochloric. umgekehrt S-förmig und von Phenobarbital (Luminal^{R}) verläuft die Kurve fast geradlinig oder leicht hyperbelähnlich gekrümmt. Vor allem die Anstiegssteilheit der einzelnen Kurven ist sehr unterschiedlich. Die S-förmig und die parabelähnlich gekrümmt verlaufenden Kurven nähern sich einem Grenzwert, sodass der Verlauf parallel zur Abszisse wird. Daraus ist zu entnehmen, daß bei Erhöhung der Dosis keine wesentliche Zunahme der Peristaltikhemmung mehr zu erwarten ist.

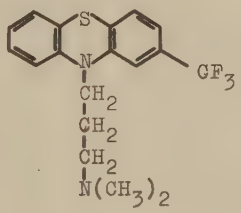
Vor allem bei Atropinum sulfuric. und bei Trifluopromazin(Psyquil^{R}) ergaben sich in bezug auf die wirksamen Dosen erhebliche jahreszeitliche Schwankungen, wobei die Ansprechbarkeit im März am geringsten und im September am höchsten war. Das erschwert naturgemäss die Beurteilung von Kombinationsversuchen, die zu verschiedenen Zeiten durchgeführt wurden, auch wenn das Ergebnis der Kombination mit Prüfung der Einzelsubstanzen in entsprechender Dosis kontrolliert wurde.

Bei der Untersuchung der Einzelsubstanzen haben sich frühere Befunde bestätigt, dass die Verlangsamung der Passage durch Atropinum sulfuric. hauptsächlich im Dickdarm zustande kommt, der Hauptangriffspunkt des Morphi-

num hydrochloric. an den Sphinkteren liegt, und die Passageverzögerung durch Papaverinum sulfuric. sich über die unteren Dünndarmabschnitte und den Dickdarm erstreckt. Ausserdem wurde gefunden, dass auch die Phenothiazine spasmolytisch wirksam sind. Hierbei ergab sich aber ein erheblicher Unterschied zwischen Promethazin(Atosil^R) und Triflupromazin(Psyquil^R). Triflupromazin(Psyquil^R) wirkt schon bei o,o5 mg/kg K.G. und erreicht ab o,5 mg/kg K.G. signifikante Werte, während es durch Promethazin (Atosil^R) von 2,5 - 7,5 mg/kg K.G. zu keiner signifikanten Passageverzögerung kommt. Der stärkere spasmolytische Effekt des Triflupromazins(Psyquil^R) beruht wohl in erster Linie auf dem Propyl-Substituenten im Gegensatz zu dem Isopropyl-Substituenten des Promethazins(Atosil^R) und weniger auf seiner Trifluormethyl-Gruppe.



Promethazin
(Atosil^R)



Triflupromazin
(Psyquil^R)

Amidopyrin(Pyramidon^R) hat eine schwache passageverlangsamende Wirkung, was einer Bestätigung der in der Pharmakologie schon lange propagierten spasmolytischen Wirkung des Amidopyrins(Pyramidon^R) gleichkommt.

Sowohl bei Triflupromazin(Psyquil^R) als auch bei Phenobarbital(Luminal^R) wurde eine Bewegungslosigkeit der Tiere gefunden, bei Letzterem mit vorhergehender starker Erregung. Bei Phenobarbital(Luminal^R) kam es zu einer Passageverlangsamung vor allem bei Dosen, die eine Narkose mit Seitenlage der Tiere erzeugten. In diesem Zustand besteht auch eine Tonussenkung der Bauchmuskulatur, durch die wohl auch die Darmperistaltik beeinträchtigt

wird. Da bei Triflupromazin(Psyquil^{R}) Dosen ohne starke allgemeine Beruhigung (unter 1,o mg/kg K.G.) noch eine Passageverlangsamung bewirken, dürfte die beruhigende Wirkung nicht der für diese Verzögerung auslösende Faktor sein, sondern eine echte spasmolytische Wirkung vorliegen.

Überraschend ist die durch das Insektizid Aldrin verursachte Verlangsamung, die etwa genauso stark war wie die, die mit Papaverinum sulfuric. erreicht wurde.

Chloramphenicol hatte als Einzelsubstanz keine Wirkung auf die Darmpassage.

Bei den Kombinationsversuchen ergaben sich grösstenteils additive Effekte, so bei Morphin + Atropin, Papaverin + Atropin, Luminal + Papaverin, Atosil + Atropin und Pyramidon + Atropin. Bei Psyquil + Atropin und Chloramphenicol + Atropin wurden in einigen Fällen deutliche überadditive Wirkungen gefunden, besonders bei der Kombination von Psyquil + Atropin. Als Erklärung dafür gibt es neben der bekannten BÜRGI'schen Regel (1), wonach bei Kombination von Substanzen mit verschiedenem Angriffspunkt eine Potenzierung der Einzelwirkungen eintritt, noch eine andere Möglichkeit, nämlich eine Beeinflussung des Atropinabbaues in der Leber. Um dieses festzustellen, wurden einige Substanzen verwendet, von denen bekannt ist, dass sie die mikrosomalen Fermente hemmen oder fördern. Als Hemmsubstanz gebrauchten wir das Chloramphenicol (4), zur Förderung das Aldrin [1]. Tatsächlich führte Chloramphenicol, als Einzelsubstanz am Darm unwirksam, in der Kombination zu einer Verstärkung der Atropinwirkung, Aldrin zu einer Abschwächung.

Nach den Untersuchungen von WERNER [2] wird bei der Maus vorwiegend durch N-demethylierung am Tropenring abgebaut.

---

1) Unveröffentlichte Untersuchung des Pharmakologischen Institutes der Universität Marburg.

2) Persönliche Mitteilung.

Dieser Umbau ist in den Lebermikrosomen lokalisiert. Es erscheint möglich, dass die beobachteten Veränderungen der Atropinwirkungen mit einer Beeinflussung dieses mikrosomalen Abbaues zu korrelieren sind.

Unteradditive Wirkungen ergaben sich bei der Kombination von Psyquil + Papaverin, Luminal + Atropin und Aldrin + Atropin. Eine Erklärung für den abgeschwächten Effekt bei der Kombination von Psyquil + Papaverin ist nicht ohne weiteres zu geben. Es besteht einmal die Möglichkeit, dass es sich doch um einen additiven Effekt handelt, der nur sehr starken Schwankungen unterlegen ist, da ein Ergebnis, entstanden aus vier Versuchen, nicht hinreichend zu sichern ist. Andererseits ist auch daran zu denken, dass sich eventuell eine jahreszeitliche Abhängigkeit ausgewirkt haben könnte, da diese Versuche alle im März durchgeführt wurden, und die Ansprechbarkeit in diesem Monat am geringsten ist.

Die abgeschwächten Wirkungen bei den Kombinationen von Luminal + Atropin und Aldrin + Atropin beruhen beide auf einer Förderung des Atropinabbaues in der Leber, wie bereits vorher ausgeführt wurde, denn auch Phenobarbital (Luminal^{R}) verstärkt mit Hilfe der Mikrosomenenzyme den Abbau anderer Substanzen (19). Bei der Besprechung der Kombinationsversuche mit Phenobarbital(Luminal^{R}) dürfen allerdings nicht die durch dieses Mittel hervorgerufenen Allgemeinsymptome unerwähnt bleiben, da sie entscheidend zum Ergebnis des Versuches beitragen und die sehr starken Schwankungen der Verzögerungszeit erklären.

Die Sektionsversuche mit den Einzelsubstanzen geben Aufschluss darüber, in welchem Abschnitt des Magen-Darmkanales es hauptsächlich zur Verzögerung der Passage unter dem Einfluss der verschiedenen Pharmaka kommt. Dabei liessen sich bei Morphinum hydrochloric., Atropinum sulfuric. und Papaverinum sulfuric. frühere Befunde bestätigen (s.o.). Für Triflupromazin(Psyquil^{R}) wurde als Angriffspunkt die zweite Hälfte des Dünndarmes und der Dickdarm ermittelt.

Bei Kombinationen von zwei verschiedenen Pharmaka

kommt es zum Teil zur Verstärkung der Wirkung an den gemeinsam betroffenen Abschnitten des Magen-Darmkanales. Solch eine verstärkte Wirkung kommt bei allen drei untersuchten Kombinationen (Morphin + Atropin, Psyquil + Atropin, Papaverin + Psyquil) im Dünndarm zustande, während es bei den Kombinationen Psyquil + Atropin und Papaverin + Psyquil im Dickdarm trotz gemeinsamem Angriff zu keiner Verstärkung kommt. Auch bei der Kombination von Morphin + Atropin finden wir im Dickdarm keinen verstärkten Effekt, da Morphin als Einzelsubstanz am Dickdarm keine Wirkung zeigt.

Der bei Morphin + Atropin häufig angenommene Antagonismus an den Sphinkteren zeigt sich am Magen nicht, da die Magenfüllung bei Kombination beider Mittel genauso stark ist wie bei Morphin alleine, während es an der Harnblase zur Aufhebung der Wirkung kommt.

E. Zusammenfassung

An männlichen Albinomäusen wurden anhand der Magen-Darmzeit einer farbhaltigen Testdosis Dosis-Wirkungsbeziehungen verschiedener Spasmolytika untersucht. Der Verlauf der Kurven war bei Atropinum sulfuric. und Triflupromazin(Psyquil^{R}) parabelähnlich, bei Papaverinum sulfuric. und Aldrin S-förmig, bei Morphinum hydrochloric. umgekehrt S-förmig und bei Phenobarbital(Luminal^{R}) fast geradlinig.

Signifikante Passageverzögerungen der Ingesta traten auf bei:

	Signifikanter Bereich
Atropinum sulfuric.	0,75 - 5,0 mg/kg K.G.
Papaverinum sulfuric.	6,0 - 10,0 mg/kg K.G.
Morphinum hydrochloric.	1,0 - 6,0 mg/kg K.G.
Promethazin (Atosil^{R})	--- - --- mg/kg K.G.
Triflupromazin (Psyquil^{R})	0,25 - 5,0 mg/kg K.G.
Amidopyrin (Pyramidon^{R})	--- - --- mg/kg K.G.
Phenobarbital (Luminal^{R})	50,0 - --- mg/kg K.G.
Aldrin	10,0 - --- mg/kg K.G.
Chloramphenicol	--- - --- mg/kg K.G.

In Kombinationsversuchen wurde Morphinum hydrochloric., Papaverinum sulfuric., Promethazin(Atosil^{R}), Triflupromazin(Psyquil^{R}), Amidopyrin(Pyramidon^{R}), Phenobarbital(Luminal^{R}) mit Atropinum sulfuric. und Triflupromazin(Psyquil^{R}), Phenobarbital(Luminal^{R}) mit Papaverinum sulfuric. kombiniert. Dabei wurden vorwiegend additive Ergebnisse gefunden, bis auf die Kombination Psyquil + Atropin, bei der überadditive Werte überwogen.

Die Atropinwirkung wurde durch Chloramphenicol gehemmt, durch Vorausgabe von Aldrin erhöht. Diese Wirkungen werden mit der Beeinflussung des Atropinabbaues in den Lebermikrosomen in Zusammenhang gebracht.

In Sektionsserien wurde der Ort der Passageverlangsamung im Magen-Darmkanal bei Einzelsubstanzen und bei Kombinationen ermittelt. Dabei wirkten Triflupromazin(Psy-

quil^{R}) und Papaverinum sulfuric. ähnlich wie Atropinum sulfuric. in den unteren Dünndarmabschnitten und im Dickdarm, Morphinum hydrochloric. in erster Linie durch Hemmung der Magenentleerung und Transportverlangsamung im oberen Dünndarm.

Bei der Kombination von Morphin + Atropin setzte sich die Gesamtwirkung aus den Einzelkomponenten der beiden Substanzen zusammen und erstreckte sich somit über den gesamten Dünn- und Dickdarm. Bei der Kombination von Psyquil + Atropin, die beide an demselben Darmabschnitt wirken, blieb der Kombinationseffekt erwartungsgemäss auf die durch die Einzelsubstanzen betroffenen Teile beschränkt. Ähnliches gilt für die Kombination Papaverin + Psyquil.

F. Literaturverzeichnis

1. BÜRGI, E.: Die Arzneimittelkombinationen, Verlag J. Springer, Berlin 1938, S. 1-49, 75-82

2. BUSSE, W.: Wirkung von Chloramphenicol auf die Darmmotilität. Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 216, 331-343, 1952

3. CARREL, N.: Über die medikamentöse Behandlung der spastischen Zustände. Diss.-Ausz. med.Fak. Bern 1931 (in BÜRGI,E.,1938)

4. DIXON, R.L., FOUTS, J.R.: Biochem. Pharmacol., 11, 715, 1962 (in LÜDTKE,W., 1966)

5. ERDMANN, W.D., WORTMANN, G.: Untersuchungen additiver und überadditiver Synergismen von neuromuskulär lähmenden Verbindungen mit verschiedenem Angriffspunkt. Arzneim.-Forsch. 14, 1179-1182, 1964

6. GADDUM, J.H.: Pharmakologie, Verlag Dr. D. Steinkopff, Darmstadt, 1952, S. 35o-353

7. GHAZAL, A., KORANZKY, W., FORTIG, J., VOHLAND, H.W., KLEMPAU, J.: Beschleunigung von Entgiftungsreaktionen durch verschiedene Insekticide. Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 249, 1-1o, 1964

8. HACKENBERG, N.: Darstellung der Wirkungsstärke von Pharmakakombinationen als Vielfache oder Bruchteile der theoretisch additiven Dosen. Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 241, 193-194, 1961

9. HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. Verlag VEB Georg Thieme, Leipzig 1961, S. 2o-21, 35-36, 43-45, 97-99

1o. LOEWE, S.: Die quantitativen Probleme der Pharmakologie. Ergebn.Physiol. 27, 176-186, 1928

11. LOEWE, S.: The Problem of Synergism and Antagonism of Combined Drugs. Arzneim.-Forsch. 3, 285-29o, 1953

12. LOEWE, S.: Randbemerkungen zur quantitativen Leistungsprüfung von Wirkstoffkombinationen. Arzneim.-Forsch. 9, 449-456, 1959

13. LOEWE, S.: Fragen zur Praxis der quantitativen Leistungsprüfung von Wirkstoffkombinationen. Arzneim.-Forsch. 11, 899-9o2, 1961

14. LOEWE, S., FAURE, G.: Zur Prüfung der Abführmittel an der weissen Maus. Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 1o7, 271-286, 1925

15. LOEWE, S., MUISCHNEK, H.: Über Kombinationswirkungen, I. Mitteilung: Hilfsmittel der Fragestellung. Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 114, S. 313, 327, 339, 1926

16. LORENZ, D., MÜLLER, E.: Die Kombinationswirkung von Methaqualon und Gluthethimid. Methodischer Beitrag zur Durchführung und Auswertung von Kombinationsversuchen. Arzneim.-Forsch. 17, 229-233, 1967

17. LÜDTKE, W.: $TPNH_2$- und O_2- abhängige Umbaureaktionen in Lebermikrosomen (Eine Literaturübersicht) Diss. Marburg 1966

18. MITTENECKER, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten. Verlag Franz Deuticke, Wien 1963, S. 52-69

19. REMMER, H.: Der beschleunigte Abbau von Pharmaka in den Lebermikrosomen unter dem Einfluss von Luminal. Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 235, 279-29o, 1959

2o. REMMER, H., SIEGERT, M.: Kumulation und Elimination von Luminal. Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 243, 479-494, 1962

21. SCHMID, W.: Zum Wirkungsmechanismus diätetischer und medikamentöser Darmmittel. Arzneim.-Forsch. 2, 6-2o, 1952

22. SCHMIDT, L.: Pharmakologie und Toxikologie einer neuen Klasse von Verbindungen mit laxierender Wirkung. Arzneim.-Forsch. 3, 19-23, 1953

23. SCHREINER, W.: Kombinationswirkungen von Spasmolytica am isolierten Meerschweinchen-Enddarm. Diss. Marburg 1966

24. WINNE, D.: Zur Auswertung von Versuchsergebnissen 1 : Die statistische Bearbeitung von Messergebnissen. Arzneim.-Forsch. 17, 93-97, 1967

25. WINNE, D.: Zur Auswertung von Versuchsergebnissen 2 : Die Aufgabe der statistischen Teste, erläutert am t-Test. Arzneim.-Forsch. 17, 515-52o, 1967

26. ZIPF, H.F.: Praktische Gesichtspunkte für Kombinationsversuche mit zwei Stoffen. Arzneim.-Forsch. 3, 398-4o3, 1953

27. ZIPF, H.F., HAMACHER, J.: Kombinationseffekte,
1. Mitt.: Allgemeine Fragen der Kombinationsforschung.
Arzneim.-Forsch. 15, 1267 - 1274, 1965

28. ZIPF, H.F., HAMACHER, J.: Kombinationseffekte,
2. Mitt.: Experimentelle Erfassung und Darstellung von Kombinationseffekten.
Arzneim.-Forsch. 16, 329-339, 1966

29. ZIPF, H.F., HAMACHER, J.: Kombinationseffekte,
3. Mitt.: Spezielle Fragen der Kombinationsforschung bei antineuralgischen Mischpräparaten, sonstigen Kombinationspräparaten und bei Narkosekombinationen.
Arzneim.-Forsch. 16, 1297-1304, 1966

30. ZIPF, H.F., PHILIPSBORN, v.H.: Das Raumdiagramm als Hilfsmittel bei der Untersuchung von Arzneikombinationen.
Arzneim.-Forsch. 1, 197-205, 1951

A n h a n g

Abb. 1-1o Dosis-Wirkungskurven

Abb.11-18 Sektionsversuche: Messung der Darmpassage

Tab. 1- 8 Testung der Einzelsubstanzen:
Passagezeiten und Signifikanzberechnungen

Tab. 9-18 Kombinationsversuche: Passagezeiten

Tab.19-28 Kombinationsversuche: Signifikanzberechnungen

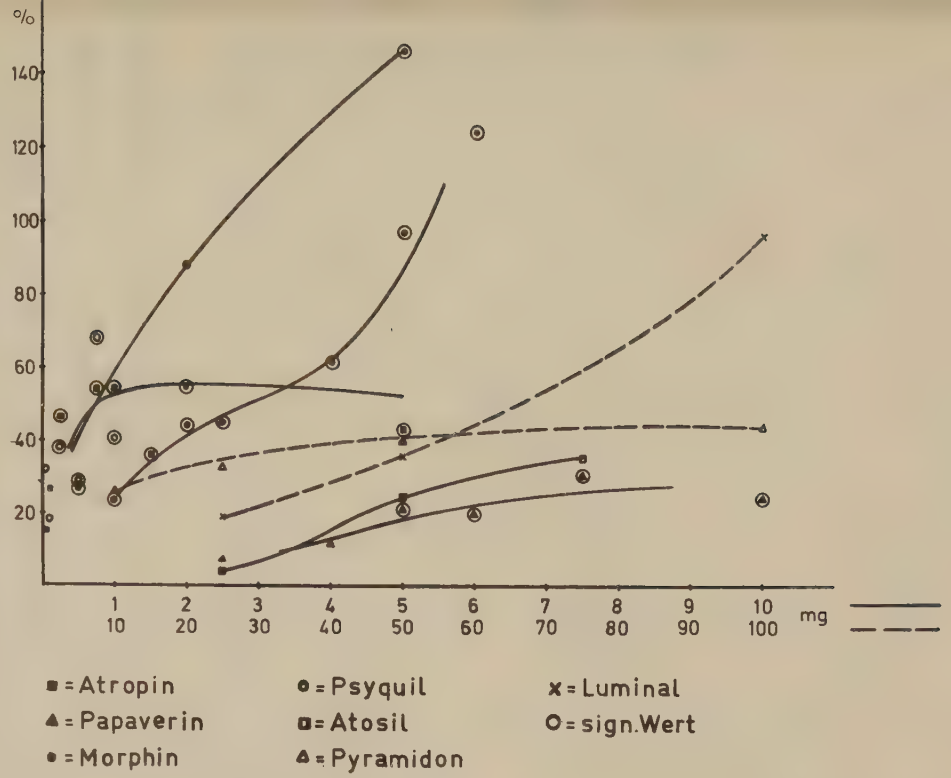

%
140
120
100
80
60
40
20
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
mg
■ = Atropin
● = Psyquil
x = Luminal
▲ = Papaverin
◘ = Atosil
O = sign. Wert
• = Morphin
△ = Pyramidon

Abb. 1

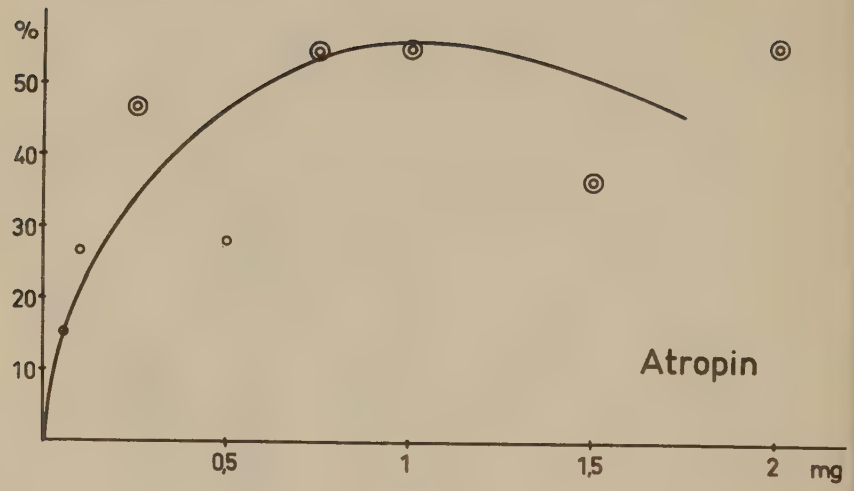

%
50
40
30
20
10
Atropin
0,5
1
1,5
2
mg

Abb.2

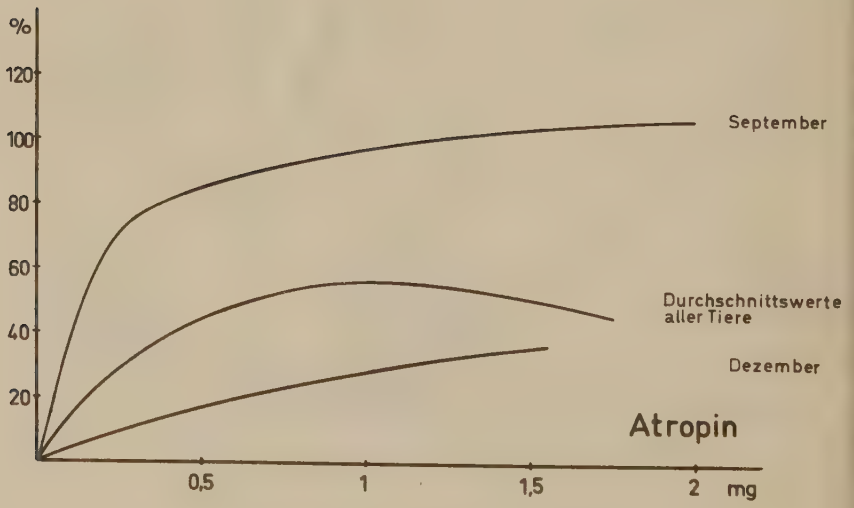

%
120
100
80
60
40
20
September
Durchschnittswerte aller Tiere
Dezember
Atropin
0,5
1
1,5
2
mg

Abb.3

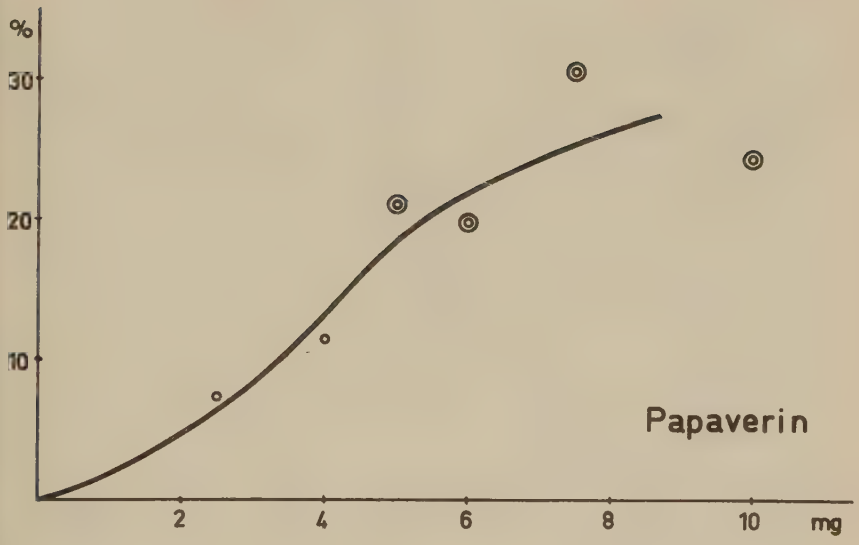


Abb.4

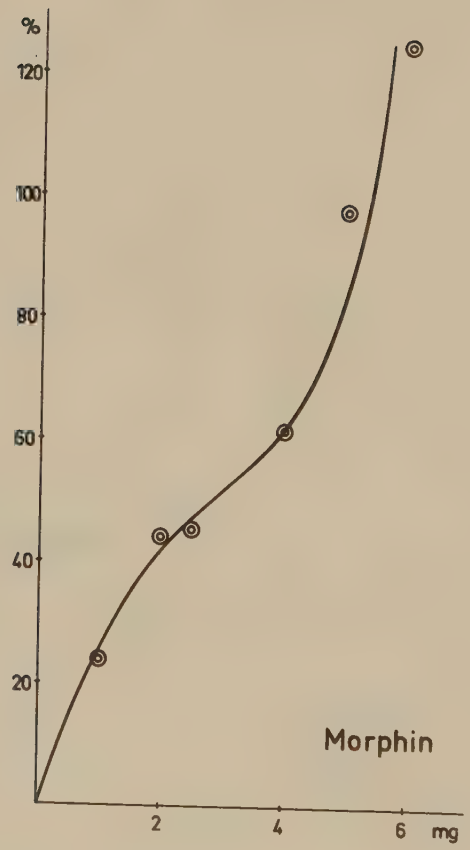


Abb.5

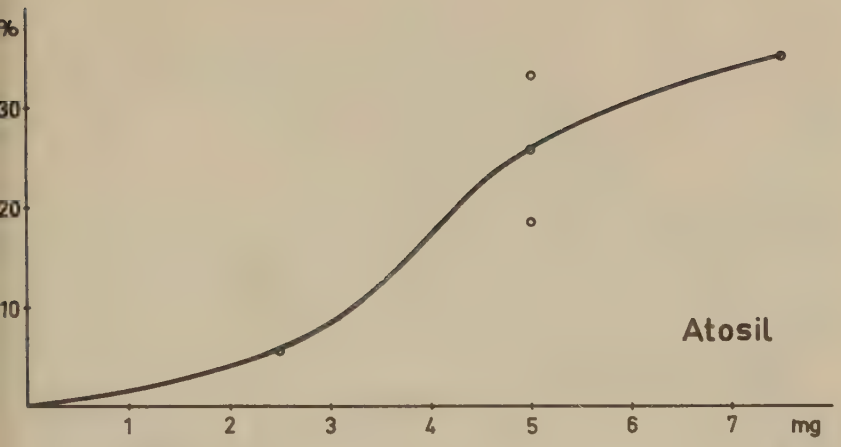


Abb.6

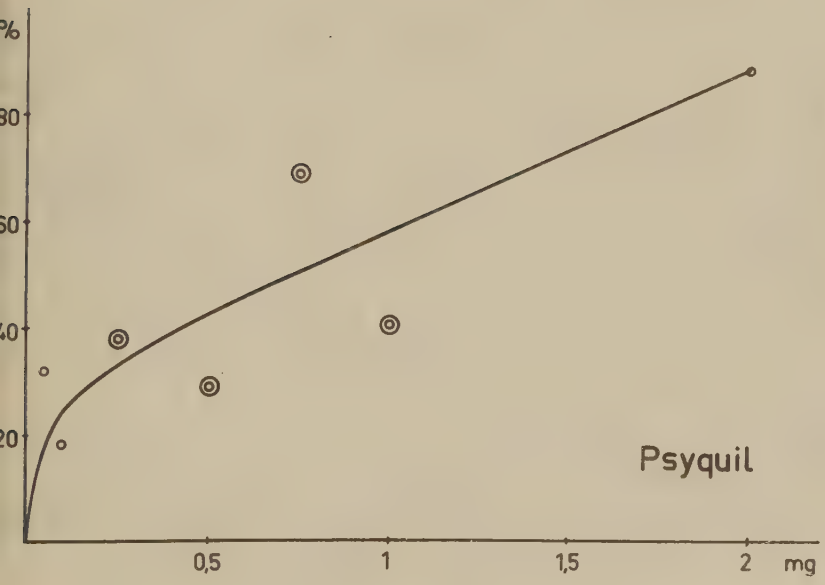


Abb.7

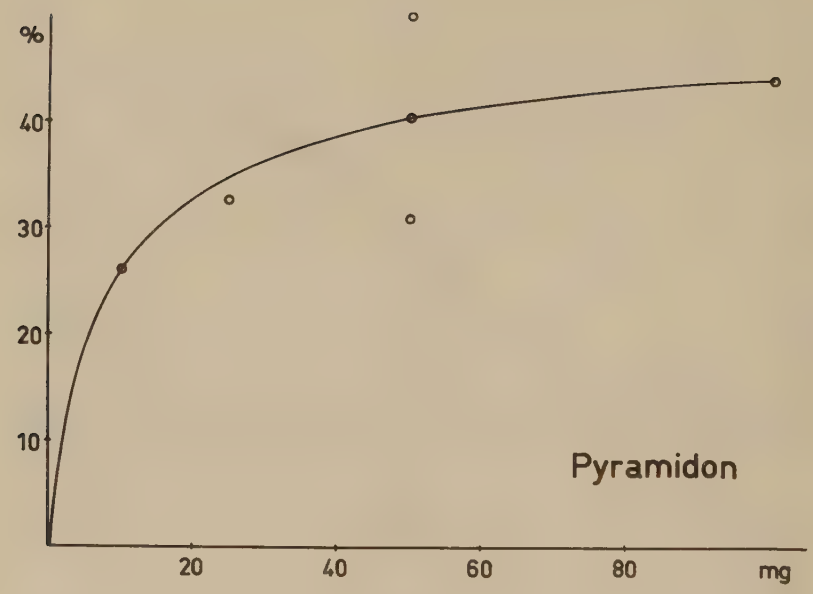

%
40
30
20
10
Pyramidon
20
40
60
80
mg

Abb.8

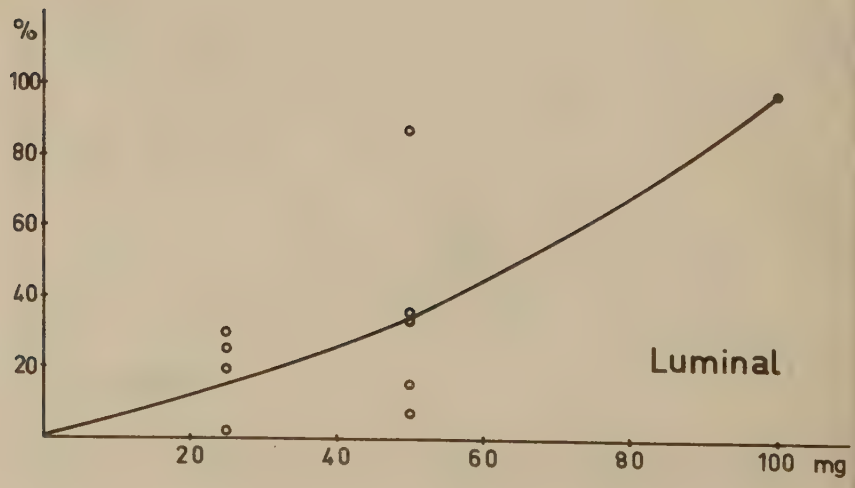

%
100
80
60
40
20
Luminal
20
40
60
80
100 mg

Abb.9

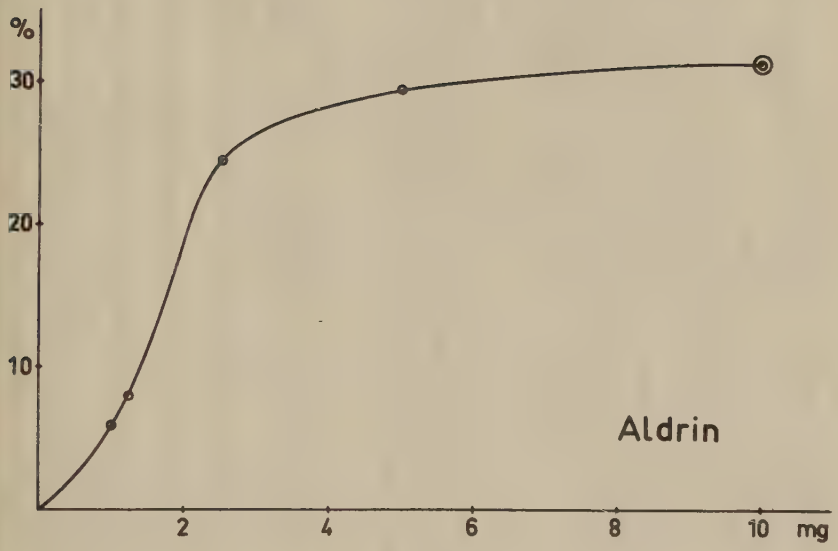


Abb.1o

Kontrolle

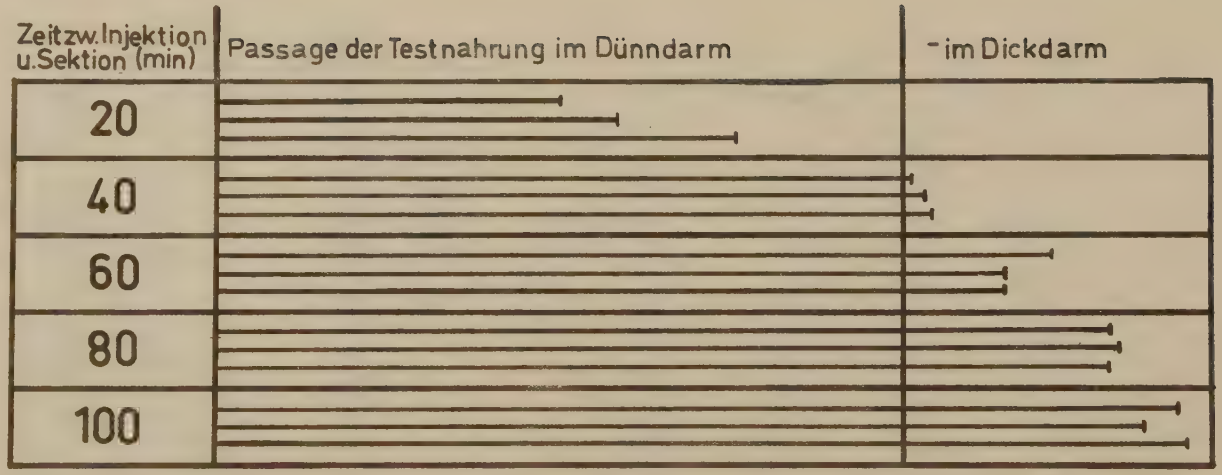
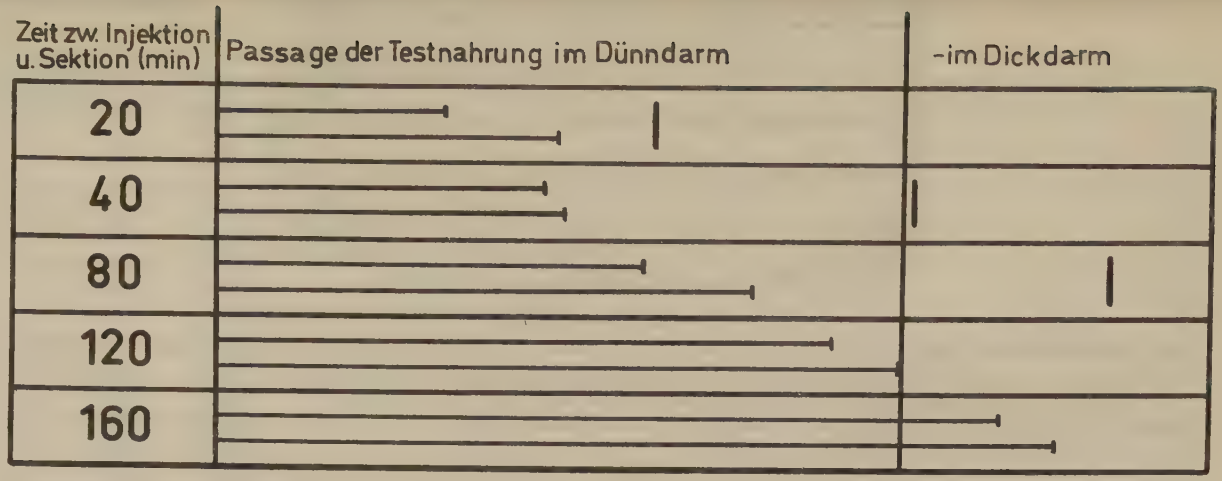


Abb. 11

min	Karmin im Magen	Füllung des Magens	Füllung der Blase
20	+	+	-
40	-	-	-
60	-	-	-
80	-	-	-
100	-	-	-



| =Kontrollwert

Abb. 12

min	Karmin im Magen	Füllung des Magens	Füllung der Blase
20	+ + +	+ + +	+ + +
40	+ + +	+ +	+ +
80	+ +	+ +	+ + +
120	+	+	+ + +
160	+	-	+ +

Papaverin

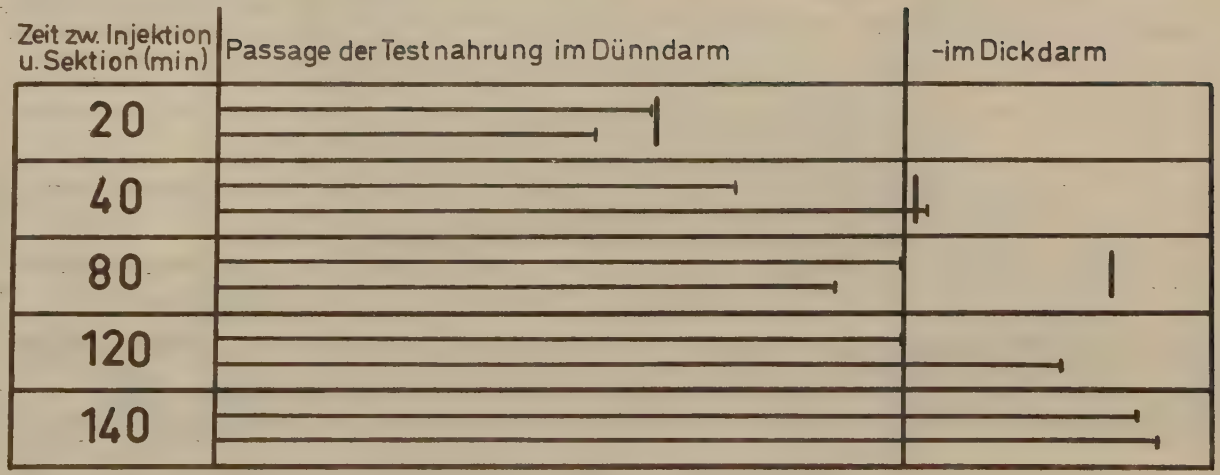


Abb. 13

min	Karmin im Magen	Füllung des Magens	Füllung der Blase
20	+ +	+ +	-
40	+ +	+	-
80	+ +	+	-
120	+ +	+	-
140	+	+	-

Morphin

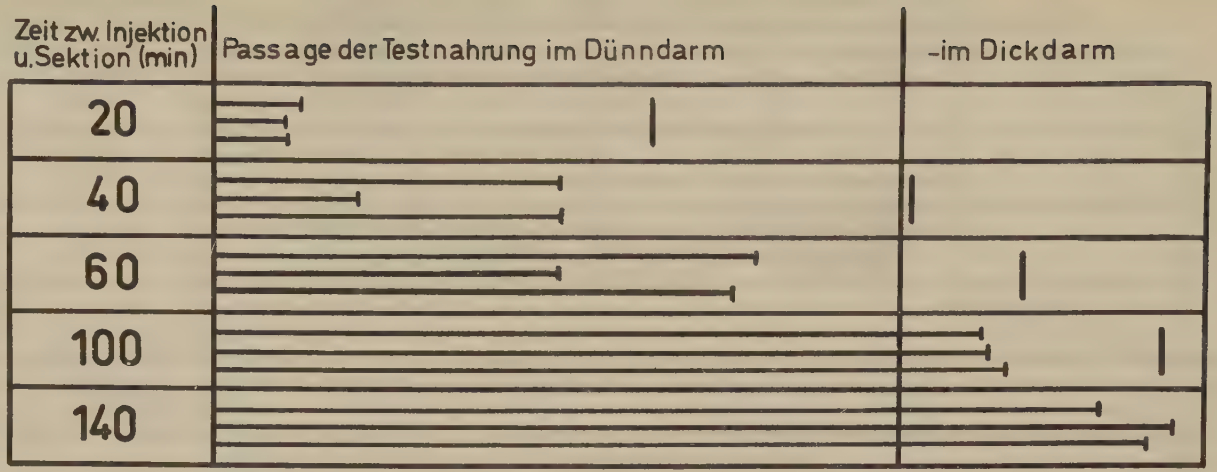


Abb. 14

min	Karmin im Magen	Füllung des Magens	Füllung der Blase
20	+ + +	+	+ + +
40	+ +	+ +	+ + +
60	+ +	+ + +	+ +
100	+	+ + +	+ +
140	+	+ + +	+ +

Psyquil

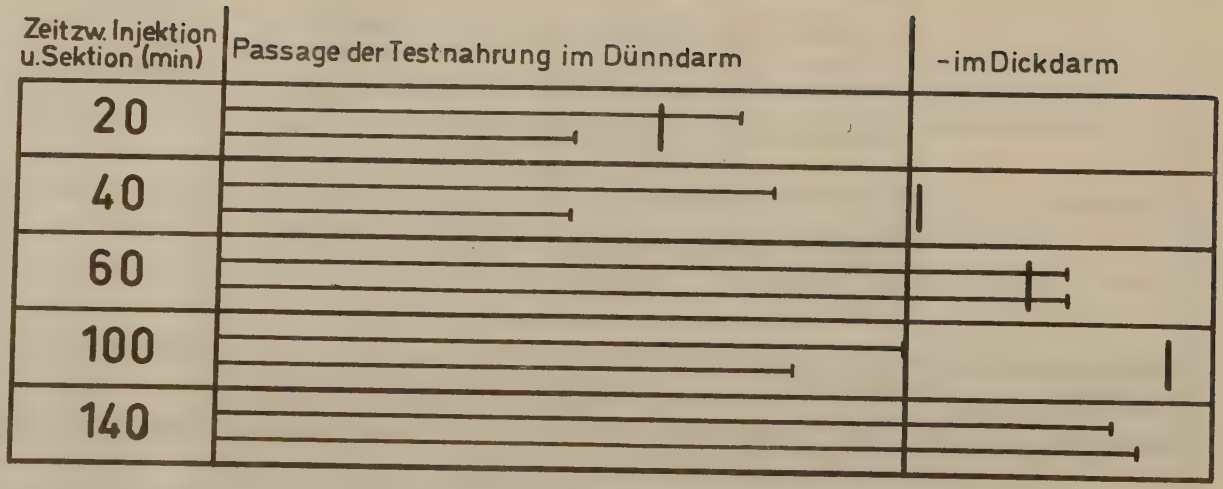


Abb. 15

min	Karmin im Magen	Füllung des Magens	Füllung der Blase
20	+ +	+	-
40	+ +	+	-
60	+	+	+
100	+	+	+ + +
140	+	+	+ + +

Morphin-Atropin

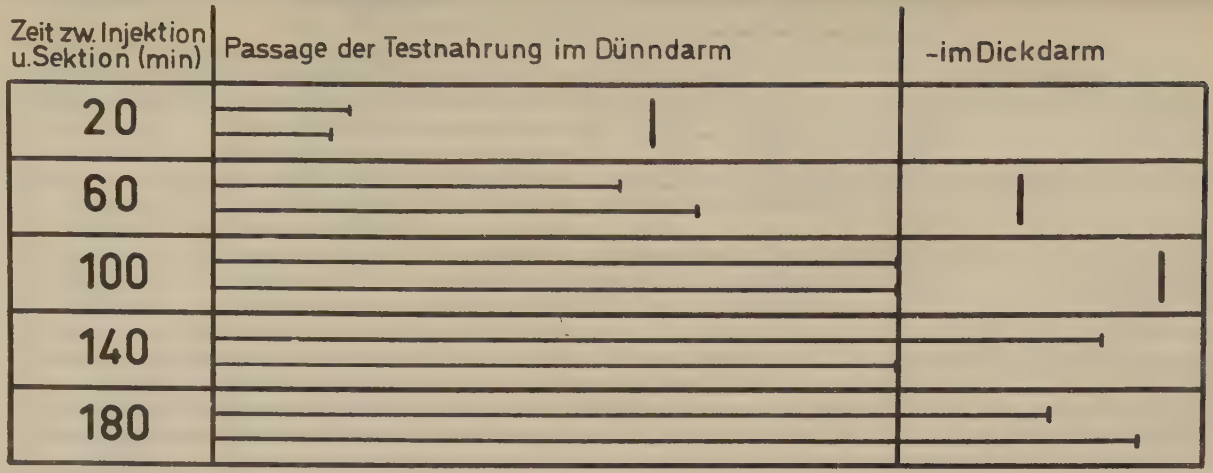


Abb. 16

min	Karmin im Magen	Füllung des Magens	Füllung der Blase
20	+ + +	+	+
60	+ + +	+	+ + +
100	+ +	+ +	+ +
140	+ +	+ + +	+
180	+ +	+ + +	+

Psyquil-Atropin

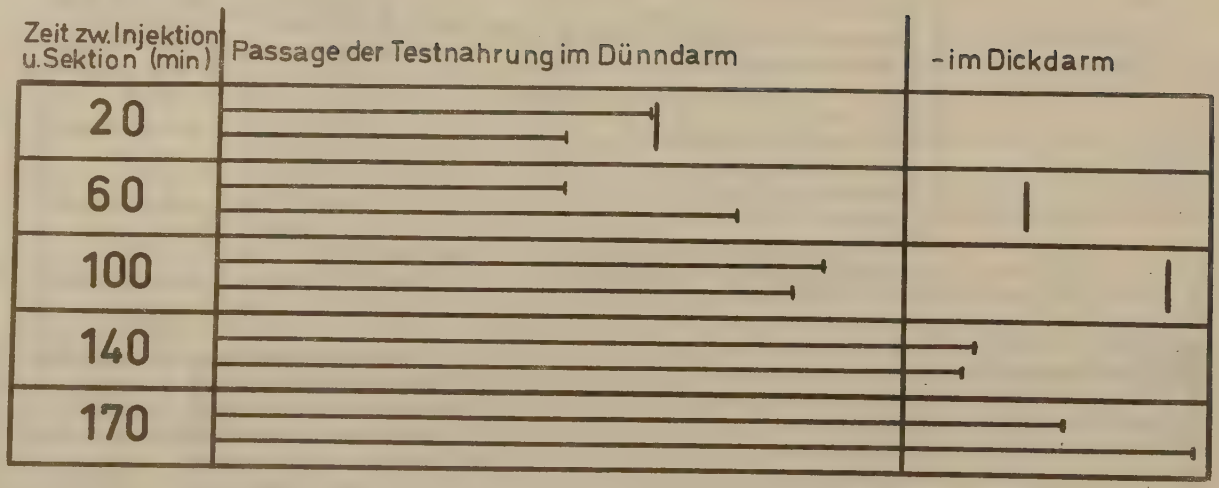


Abb. 17

min	Karmin im Magen	Füllung des Magens	Füllung der Blase
20	+ + +	+	+ +
60	+ +	+	+ + +
100	+ +	+	+ +
140	+ +	+	+
170	+	+	-

Papaverin-Psyquil

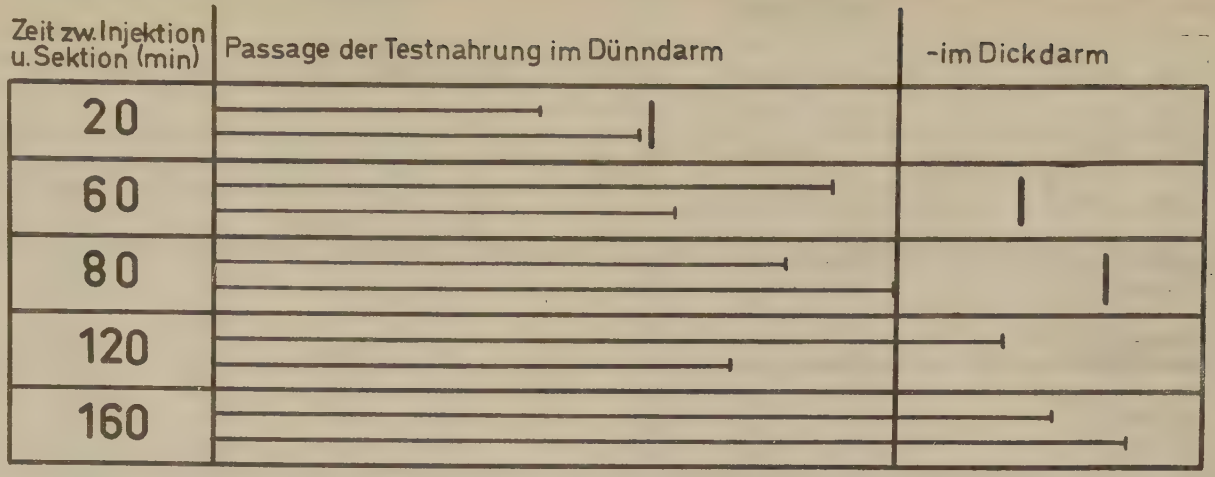


Abb. 18

min	Karmin im Magen	Füllung des Magens	Füllung der Blase
20	+ +	+	-
60	+ +	+	-
80	+ +	+	-
120	+ +	+ +	+ +
160	-	+	-

A t r o p i n

mg/kg	$\bar{X}_1$ aus d. einzelnen Versuchen (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrollen (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung (%)	AM d.Verzögerung (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau	$\sigma_{\bar{X}_1}$	$\sigma_{\bar{X}_2}$
o,o5	164,3	143,o	21,3	14,9	14,9	39,717	27,388	1,o8	5	n.s.	16,213	11,18o
o,1	142,o	112,2	29,8	26,6	26,6	14,235	19,o76	2,5o	3	n.s.	7,118	9,538
	142,3	112,2	3o,1	26,8		14,431	19,o76	2,51	3	n.s.	7,216	9,538
o,25	146,2	1o6,6	39,6	37,1	46,5	3o,o49	12,988	2,96	5	*	12,279	5,3o2
	251,2	143,o	1o8,2	75,7		55,854	27,388	4,26	5	* *	22,8o1	11,18o
	183,3	12o,8	62,5	51,7		21,165	32,928	3,91	5	*	8,64o	13,442
o,5	118,2	1o3,o	15,2	14,7	28,1	3,948	5,597	4,43	3	*	1,974	2,799
	143,5	123,7	19,8	16,9		19,158	7,848	1,91	3	n.s.	9,579	3,924
	117,o	91,2	25,8	27,1		16,288	6,898	2,91	3	n.s.	8,144	3,449
	132,2	1o1,5	3o,7	3o,2		31,637	11,269	1,82	3	n.s.	15,819	5,635
	139,o	119,o	2o,o	16,8		18,347	9,815	1,92	3	n.s.	9,174	4,9o7
	12o,5	99,o	21,5	21,7		15,6o9	8,165	2,44	3	n.s.	7,8o5	4,o82
	127,o	1o2,2	24,8	24,3		19,715	14,997	2,oo	3	n.s.	9,858	7,499
	14o,5	1o9,2	31,3	29,5		7,325	5,679	6,75	3	* *	3,663	2,84o
	139,o	1o2,2	35,8	35,o		24,427	14,997	2,5o	3	n.s.	12,213	7,499
	127,o	1o2,2	24,8	24,2		19,715	14,997	2,oo	3	n.s.	9,857	7,499
	137,2	11o,o	27,2	24,7		1o,629	12,274	3,o3	3	n.s.	5,315	6,137
	134,7	1o4,o	3o,7	29,5		21,869	6,683	2,77	3	n.s.	1o,935	3,342
	144,3	116,o	28,3	24,4		45,545	13,894	1,o2	2	n.s.	26,311	8,o26
	15o,6	1o8,o	42,6	39,4		11,o15	22,638	2,93	2	n.s.	6,363	13,o79
	127,3	91,3	36,o	39,4		15,145	7,372	3,7o	2	n.s.	8,749	4,2o1

A t r o p i n (Fortsetzung)

mg/kg	$\bar{X}_1$ aus d. einzelnen Versuchen (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrollen (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung (%)	AM d.Verzögerung (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau	$\sigma_{\bar{X}_1}$	$\sigma_{\bar{X}_2}$
o,75	149,3	98,o	51,3	52,3	54,o	12,o76	6,841	9,o5	5	***	4,929	2,792
	191,6	125,8	65,8	52,3		29,486	22,382	4,35	5	**	12,o36	9,137
	196,8	125,o	71,8	57,4		37,938	155,139	1,1o	5	n.s.	15,488	63,332
1,o	155,2	121,2	34,o	28,1	54,5	16,681	12,526	3,26	3	*	8,341	6,263
	138,7	99,o	39,7	4o,1		11,871	8,2o5	5,5o	3	*	5,936	4,1o3
	143,o	1o2,2	4o,8	41,o		16,266	14,997	3,68	3	*	8,133	7,499
	171,5	1o9,2	62,3	57,1		11,415	5,679	9,77	3	**	5,7o8	2,84o
	145,7	11o,o	35,7	32,4		12,42o	12,274	4,o9	3	*	6,21o	6,137
	166,o	1o4,o	62,o	59,6		36,387	7,ooo	2,89	2	n.s.	21,o28	4,o43
	185,o	1o8,o	77,o	71,3		11,269	22,638	5,27	2	*	6,o48	13,o79
	139,3	91,3	48,o	52,5		15,498	7,372	4,83	2	*	8,953	4,2o1
	176,o	96,o	8o,o	83,3		7,746	7,376	18,32	5	***	3,162	3,o11
	195,8	126,2	69,6	55,2		43,378	27,636	3,31	5	*	17,7o8	11,241
	2o2,7	113,5	89,2	78,6		33,416	27,268	5,o6	5	**	13,233	11,131
1,5	168,2	123,7	44,5	35,9	35,9	6,239	7,848	8,87	3	**	3,12o	3,924

A t r o p i n (Fortsetzung)

mg/kg	$\bar{X}_1$ aus d. einzelnen Versuchen (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrollen (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung (%)	AM d.Verzögerung (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau	$\sigma_{\bar{X}_1}$	$\sigma_{\bar{X}_2}$
2,o	177,3	13o,3	47,o	36,o	54,6	13,315	1,528	6,o8	2	*	7,692	o,882
	147,7	121,o	26,7	22,1		23,444	6,377	2,18	3	n.s.	11,722	3,189
	294,3	143,o	151,3	1o5,8		6o,2o5	27,388	5,6o	5	**	24,577	11,18o
5,o	17o,o	118,7	51,3	43,2	43,2	28,272	13,15o	6,45	3	**	14,136	6,575

Tab. 1

n.s. = nicht signifikant
* ≙ $p < o,o5$
** ≙ $p < o,o1$
*** ≙ $p < o,oo1$

P a p a v e r i n

mg/kg	$\bar{X}_1$ aus d. einzelnen Versuchen (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrollen (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung (%)	AM d.Verzögerung (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau	$\sigma_{\bar{X}_1}$	$\sigma_{\bar{X}_2}$
2,5	1o5,7	98,5	7,2	7,3	7,3	23,5oo	18,411	o,48	3	n.s.	11,75o	9,2o6
4,o	1o6,5	96,7	9,8	1o,1	11,5	8,544	3,863	2,o9	3	n.s.	4,272	1,931
	127,o	112,5	14,5	12,8		5,715	11,474	2,25	3	n.s.	2,858	5,737
	12o,7	1o3,o	17,7	17,2		1o,9o5	5,597	2,88	3	n.s.	5,453	2,799
5,o	125,7	98,5	27,2	27,6	21,1	19,989	18,411	2,oo	3	n.s.	9,994	9,2o5
	132,2	99,o	33,2	33,5		3,948	8,165	7,32	3	**	1,974	4,o82
	137,7	121,o	16,7	13,8		7,o89	6,377	3,5o	3	*	3,545	3,188
	128,o	1o2,2	25,8	25,3		9,626	14,997	2,89	3	n.s.	4,813	7,499
	124,5	1o6,5	18,o	16,9		16,842	17,748	1,46	3	n.s.	8,421	8,874
	118,3	1o4,o	14,3	13,7		22,546	7,ooo	1,o4	2	n.s.	13,o21	4,o43
6,o	116,o	96,7	19,3	19,9	19,9	5,196	3,863	5,96	3	**	2,598	1,931
7,5	142,5	98,5	44,o	44,7	3o,7	13,4o4	18,411	2,9o	3	n.s.	6,7o2	9,2o6
	117,7	96,7	21,o	21,7		2,63o	3,863	8,98	3	**	1,315	1,931
	152,3	112,5	39,8	35,3		8,229	11,474	5,63	3	*	4,115	5,737
	13o,2	1o6,5	23,7	22,2		8,539	17,748	2,41	3	n.s.	4,269	8,874
	135,o	1o4,o	31,o	29,8		41,583	7,ooo	1,27	2	n.s.	24,o22	4,o43
1o,o	128,7	98,5	3o,2	3o,6	24,4	3,686	18,411	3,21	3	*	1,843	9,2o5
	114,2	96,7	17,5	18,1		1,894	3,863	8,13	3	**	o,947	1,931

Tab. 2

Morphin

mg/kg	$\bar{X}_1$ aus d. einzelnen Versuchen (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrollen (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung (%)	AM d.Verzögerung (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau	$\sigma_{\bar{X}_1}$	$\sigma_{\bar{X}_2}$
1,o	147,o	1o1,5	45,5	44,8	24,1	1o,o33	11,269	6,o3	3	**	5,o15	5,635
	13o,o	1o9,5	2o,5	18,6		12,516	6,137	2,94	3	n.s.	6,258	3,o69
	135,5	119,o	16,5	13,9		5,196	9,815	2,97	3	n.s.	2,598	4,9o7
	151,o	121,2	29,8	24,5		7,164	12,524	4,13	3	*	3,582	6,262
	154,7	13o,3	24,4	18,7		7,o95	1,528	5,83	2	*	4,o98	o,882
2,o	156,5	1o9,5	47,o	42,9	44,3	16,5o4	6,137	5,33	3	*	8,252	3,o69
	159,o	1o5,7	53,3	5o,4		6,976	8,996	9,36	3	**	3,488	4,498
	138,2	91,2	47,o	51,5		22,5oo	6,898	3,99	3	*	11,25o	3,449
	172,3	13o,3	42,o	32,2		9,815	1,528	7,32	2	*	5,67o	o,882
2,5	171,o	117,8	53,3	45,2	45,2	15,o53	9,7o8	5,93	3	**	7,527	4,854
4,o	187,2	117,o	7o,2	6o,o	61,5	22,618	7,438	5,89	3	**	11,3o9	3,719
	178,o	1o9,3	68,8	62,9		27,o19	11,729	4,67	3	*	13,5o9	5,864
5,o	219,o	111,o	98,o	97,2	97,2	5o,246	13,735	4,14	3	*	25,123	6,868
6,o	29o,5	1o9,3	181,3	165,9	124,4	8,1o4	11,729	25,42	3	***	4,o52	5,864
	2o3,o	111,o	92,o	82,8		8,367	13,735	11,44	3	**	4,184	6,868

Tab. 3

A t o s i l

mg/kg	$\bar{X}_1$ aus d. einzelnen Versuchen (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrollen (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung (%)	AM d.Verzögerung (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau	$\sigma_{\bar{X}_1}$	$\sigma_{\bar{X}_2}$
2,5	1o9,5	1o5,o	4,5	4,2	4,2	6,364	4,243	o,83	1	n.s.	4,5oo	3,ooo
5,o	122,5	1o5,o	17,5	16,6	24,6	7,779	4,243	2,79	1	n.s.	5,5o1	3,ooo
	143,3	1o8,o	35,3	32,6		13,o12	22,638	2,34	2	n.s.	7,517	13,o79
7,5	157,o	116,o	41,o	35,3	35,3	39,154	13,894	1,75	2	n.s.	22,616	8,o26

Tab. 4

Psyquil

mg/kg	$\bar{X}_1$ aus d. einzelnen Versuchen (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrollen (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung (%)	AM d.Verzögerung (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau	$\sigma_{\bar{X}_1}$	$\sigma_{\bar{X}_2}$
o,o5	165,3	125,o	4o,3	32,2	32,2	28,o76	155,139	o,62	5	n.s.	11,421	63,332
o,1	149,o	125,8	23,2	18,4	18,4	19,175	22,382	1,88	5	n.s.	7,786	9,137
o,25	135,2	98,o	37,2	37,9	37,9	32,816	6,841	2,71	5	*	12,988	2,792
o,5	13o,7	1o3,o	27,7	26,9	29,o	12,551	5,597	4,o3	3	*	6,276	2,799
	114,5	11o,o	4,5	4,1		1o,542	12,274	o,5o	3	n.s.	5,271	6,137
	155,7	112,2	43,5	38,8		2,5o1	19,o76	4,52	3	*	1,25o	9,538
	192,3	131,5	6o,8	46,2		18,598	4,368	3,o8	5	*	7,551	1,779
o,75	22o,8	1o6,6	114,2	1o7,1	68,4	64,657	1,414	4,24	5	**	26,394	5,3o2
	17o,5	131,5	39,o	29,7		38,454	5,679	1,64	5	n.s.	15,698	1,783
1 o	139,5	12o,o	19,5	16,3	4o,5	7,779	1,414	3,49	1	n.s.	5,5o1	1,oo1
	155,o	1o9,2	45,8	41,9		28,368	5,679	3,17	3	n.s.	14,184	2,839
	156,7	112,5	44,2	39,3		11,o25	11,474	5,55	3	*	5,513	5,737
	134,o	1o2,2	31,8	31,1		11,551	14,997	3,36	3	*	5,776	7,499
	154,5	11o,o	44,5	4o,4		2,479	12,274	3,21	3	*	1,239	6,137
	132,5	1o6,5	26,o	24,3		9,947	17,748	2,56	3	n.s.	4,974	8,874
	176,6	96,o	8o,6	83,9		68,472	7,376	2,86	5	*	27,952	3,o11
	193,2	131,5	61,7	46,9		39,137	4,368	2,58	5	*	15,976	1,779
2,o	235,5	12o,o	115,5	96,3	88,1	3,465	1,414	4,71	1	n.s.	2,45o	1,oo1
	2o1,7	112,2	89,5	79,9		66,713	19,o76	2,55	3	n.s.	33,357	9,538
5,o	295,5	12o,o	175,5	146,3	146,3	1o,6o7	1,414	23,19	1	*	7,5oo	1,oo1

Tab. 5

Pyramidon

mg/kg	$\bar{X}_1$ aus d. einzelnen Versuchen (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrollen (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung (%)	AM d.Verzögerung (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau	$\sigma_{\bar{X}_1}$	$\sigma_{\bar{X}_2}$
1o,o	141,5	112,2	29,2	26,o	26,o	2,887	19,o76	3,o2	3	n.s.	1,443	9,538
25,o	148,5	112,2	36,3	32,4	32,4	17,214	19,o76	2,92	3	n.s.	8,6o7	9,538
5o,o	161,o	1o8,o	53,o	49,7	4o,2	9,ooo	22,638	3,76	2	n.s.	5,192	13,o78
	119,3	91,3	28,o	3o,7		1o,o65	7,372	3,88	2	n.s.	5,815	4,2o1
1oo,o	155,o	1o8,o	47,o	43,5	43,5	13,ooo	22,638	3,11	2	n.s.	7,51o	13,o78

Tab. 6

Luminal

mg/kg	$\bar{X}_1$ aus d. einzelnen Versuchen (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrollen (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung (%)	AM d.Verzögerung (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau	$\sigma_{\bar{X}_1}$	$\sigma_{\bar{X}_2}$
	1o5,2	1o3,o	2,2	2,1		7,554	5,597	o,47	3	n.s.	3,777	2,799
25,o	13o,7	1o4,o	26,7	25,6	19,3	27,729	6,683	1,87	3	n.s.	13,865	3,342
	135,3	1o4,o	31,3	3o,1		18,5o2	7,ooo	2,74	2	n.s.	1o,681	4,o43
	11o,7	1o3,o	7,7	7,5		4,857	5,597	2,o7	3	n.s.	2,428	2,799
5o,o	157,7	118,o	39,7	33,6	35,8	31,151	9,416	2,44	3	n.s.	15,576	4,7o8
	19o,7	1o2,2	88,5	86,6		23,693	14,916	6,31	3	**	11,847	7,458
	121,3	1o4,o	17,3	15,7		1o,o15	7,ooo	2,45	2	n.s.	5,785	4,o43
1oo,o	231,5	118,o	113,5	96,2	96,2	84,198	9,416	2,68	3	n.s.	42,o99	4,7o8

Tab. 7

A l d r i n

mg/kg /2dies	$\bar{X}_1$ aus d. einzelnen Versuchen (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrollen (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung (%)	AM d.Verzögerung (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau	$\sigma_{\bar{X}_1}$	$\sigma_{\bar{X}_2}$
1,o	128,o	12o,8	7,2	5,9	5,9	23,o44	32,928	o,43	5	n.s.	9,4o7	13,o29
1,25	13o,1	12o,6	9,5	7,9	7,9	3o,315	14,445	o,69	5	n.s.	16,457	5,896
2,5	15o,2	12o,6	29,6	24,5	24,5	39,386	14,445	1,72	5	n.s.	16,o74	5,896
5,o	136,o	1o5,o	31,o	29,5	29,5	25,774	19,oo4	2,37	5	n.s.	1o,521	7,758
1o,o	138,o	1o5,o	33,o	31,4	31,4	22,389	19,oo4	2,75	5	*	9,139	7,758

Tab. 8

Morphin + Atropin

	mg/kg	Verzögerung (%)	Verzögerung der Kombination (%)	Differenz zur einfachen Addition (%)
Morphin	2,o	51,5	69,6	- 9,o
Atropin	o,5	27,1		
Morphin	1,o	13,9	37,2	+ 6,5
Atropin	o,5	16,8		
Morphin	1,o	24,5	62,9	+1o,3
Atropin	1,o	28,1		
Morphin	2,o	32,2	65,7	- 2,5
Atropin	2,o	36,o		
Morphin	1,o	18,6	55,o	+ o,4
Atropin	2,o	36,o		
Morphin	1,o	44,8	9o,8	+15,8
Atropin	o,5	3o,2		

Tab. 9

Papaverin + Atropin

	mg/kg	Verzögerung (%)	Verzögerung der Kombination (%)	Differenz zur einfachen Addition (%)
Papaverin	5,o	13,8	24,1	-11,8
Atropin	2,o	22,1		
Papaverin	5,o	33,5	42,1	-13,1
Atropin	o,5	21,7		
Papaverin	5,o	25,3	86,1	+19,8
Atropin	1,o	41,o		
Papaverin	5,o	25,3	67,4	+17,8
Atropin	o,5	24,3		

Tab. 1o

Psyquil + Papaverin

	mg/kg	Verzögerung (%)	Verzögerung der Kombination (%)	Differenz zur einfachen Addition (%)
Papaverin	7,5	35,3	39,1	-35.5
Psyquil	1,o	39,3		
Papaverin	4,o	12,8	39,7	-12,4
Psyquil	1,o	39,3		
Papaverin	7,5	22,2	36,6	- 9,9
Psyquil	1,o	24,3		
Papaverin	5,o	16,9	2o,2	-21,o
Psyquil	1,o	24,3		

Tab. 11

Psyquil + Atropin

	mg/kg	Verzögerung (%)	Verzögerung der Kombination (%)	Differenz zur einfachen Addition (%)
Psyquil	1,o	31,1	1o8,4	+53,1
Atropin	o,5	24,2		
Psyquil	1,o	4o,4	84,1	+19,o
Atropin	o,5	24,7		
Psyquil	o,5	4,1	73,8	+37,3
Atropin	1,o	32,4		
Psyquil	o,5	26,9	64,1	+22,5
Atropin	o,5	14,7		
Psyquil	o,75	1o7,1	1o7,9	-36,3
Atropin	o,25	37,1		
Psyquil	o,25	37,9	127,6	+37,4
Atropin	o,75	52,3		
Psyquil	o,1	18,4	76,5	+ 5,8
Atropin	o,75	52,3		
Psyquil	o,o5	32,2	71,4	-18,2
Atropin	o,75	57,4		

Tab. 12

Atosil + Atropin

	mg/kg	Verzögerung (%)	Verzögerung der Kombination (%)	Differenz zur einfachen Addition (%)
Atosil	7,5	35,3	71,5	+11,8
Atropin	o,5	24,4		
Atosil	5,o	32,6	1o3,1	- o,8
Atropin	1,o	71,3		
Atosil	5,o	32,6	78,7	+ 6,7
Atropin	o,5	39,4		

Tab. 13

Pyramidon + Atropin

	mg/kg	Verzögerung (%)	Verzögerung der Kombination (%)	Differenz zur einfachen Addition (%)
Pyramidon	1oo,o	43,5	86,6	+ 3,7
Atropin	o,5	39,4		
Pyramidon	5o,o	3o,7	91,8	+ 8,6
Atropin	1,o	52,5		
Pyramidon	5o,o	3o,7	63,8	- 6,3
Atropin	o,5	39,4		

Tab. 14

Luminal + Papaverin

	mg/kg	Verzögerung (%)	Verzögerung der Kombination (%)	Differenz zur einfachen Addition (%)
Luminal	25,o	3o,1	51,2	- 8,7
Papaverin	7,5	29,8		
Luminal	5o,o	15,7	59,2	+29,8
Papaverin	5,o	13,7		
Luminal	5o,o	7,5	29,8	+ 5,1
Papaverin	5,o	17,2		

Tab. 15

Luminal + Atropin

	mg/kg	Verzögerung (%)	Verzögerung der Kombination (%)	Differenz zur einfachen Addition (%)
Luminal	5o,o	86,6	86,4	-35,2
Atropin	o,5	35,o		
Luminal	25,o	25,6	9,8	-45,3
Atropin	o,5	29,5		
Luminal	25,o	3o,1	64,o	-25,7
Atropin	1,o	59,6		
Luminal	25,o	2,1	26,4	+12,o
Atropin	o,5	14,7		

Tab. 16

Aldrin + Atropin

	mg/kg	Verzögerung (%)	Verzögerung der Kombination (%)	Differenz zur einfachen Addition (%)
Aldrin	1,o /2 dies	5,9	56,8	- o,8
Atropin	1,o	51,7		
Aldrin	1,o / dies	8,4	41,7	-45,3
Atropin	1,o	78,6		

Tab. 17

Chloramphenicol + Atropin

	mg/kg	Verzögerung (%)	Verzögerung der Kombination (%)	Differenz zur einfachen Addition (%)
Chloramphenicol	4oo,o	9,9	1oo,5	+35,4
Atropin	1,o	55,2		

Tab. 18

Morphin + Atropin

mg/kg Morphin	+ mg/kg Atropin	$\bar{X}_1$ d. Kombination (min)	$\bar{X}_2$ d. Kontrolle (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau
2,o	o,5	154,7	91,2	63,5	69,6	26,751	6,898	4,59	3	*
1,o	o,5	163,3	119,o	44,3	37,2	31,795	9,815	2,66	3	n.s.
1,o	1,o	197,5	121,2	76,3	62,9	34,577	12,526	4,15	3	*
2,o	2,o	217,o	13o,3	86,7	65,7	14,178	1,528	1o,54	2	**
1,o	2,o	2o2,o	13o,3	71,7	55,o	22,6o5	1,528	6,33	2	*
1,o	o,5	193,7	1o1,5	92,2	9o,8	25,198	11,269	6,69	3	**

Tab. 19

Papaverin + Atropin

Pap.	+ Atrop.									
5,o	2,o	15o,2	121,o	29,2	24,1	34,587	6,377	1,o9	3	n.s.
5,o	o,5	14o,7	99,o	41,7	42,1	2,218	8,165	9,85	3	**
5,o	1,o	19o,o	1o2,2	87,8	86,1	13,366	14,997	8,74	3	**
5,o	o,5	171,o	1o2,2	68,8	67,4	17,416	14,997	5,98	3	**

Tab. 2o

Psyquil + Papaverin

mg/kg Psy. +	mg/kg Pap.	$\bar{X}_1$ d.Kombination (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrolle (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau
1,o	7,5	156,5	112,5	44,o	39,1	13,964	11,474	4,86	3	*
1,o	4,o	157,2	112,5	44,7	39,7	16,641	11,474	4,42	3	*
1,o	7,5	145,5	1o6,5	39,o	36,6	28,5o1	17,748	2,32	3	n.s.
1,o	5,o	128,o	1o6,5	21,5	2o,2	16,269	17,748	1,78	3	n.s.

Tab. 21

Psyquil + Atropin

Psy. +	Atrop.									
1,o	o,5	213,o	1o2,2	11o,8	1o8,4	31,379	14,997	6,37	3	**
1,o	o,5	2o2,5	11o,o	92,5	84,1	56,999	12,274	3,17	3	n.s.
o,5	1,o	191,2	11o,o	81,2	73,8	5o,229	12,274	3,14	3	n.s.
o,5	o,5	169,o	1o3,o	66,o	64,1	49,6oo	5,597	2,64	3	n.s.
o,75	o,25	221,7	1o6,6	115,1	1o7,9	61,o5o	12,988	4,51	5	**
o,25	o,75	213,5	98,o	115,5	127,6	29,119	6,841	9,45	5	***
o,1	o,75	222,1	125,8	96,3	76,5	32,569	22,382	5,97	5	**
o,o5	o,75	214,3	125,o	89,3	71,4	41,2oo	155,139	1,21	5	n.s.

Tab. 22

Atosil + Atropin

mg/kg Atosil	+ mg/kg Atropin	$\bar{X}_1$ d.Kombination (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrolle (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau
7,5	o,5	199,o	116,o	83,o	71,5	31,241	13,894	4,71	2	*
5,o	1,o	219,3	1o8,o	111,3	1o3,1	31,533	22,638	4,97	2	*
5,o	o,5	193,o	1o8,o	85,o	78,7	2o,298	22,638	4,84	2	*

Tab. 23

Pyramidon + Atropin

Pyram.	+ Atropin									
1oo,o	o,5	2o1,6	1o8,o	93,6	86,6	5,o34	22,638	6,99	2	*
5o,o	1,o	175,3	91,3	84,o	91,8	23,545	7,372	5,89	2	*
5o,o	o,5	148,6	91,3	57,3	63,8	26,765	7,372	3,57	2	n.s.

Tab. 24

Luminal + Papaverin

Lumin.	+ Papaver.									
25,o	7,5	157,3	1o4,o	53,3	51,2	27,592	7,ooo	3,61	2	n.s.
5o,o	5,o	165,6	1o4,o	61,6	59,2	53,o51	7,ooo	1,99	2	n.s.
5o,o	5,o	133,7	1o3,o	3o,7	29,8	23,372	5,597	2,47	3	n.s.

Tab. 25

mg/kg	mg/kg	$\bar{X}_1$ d.Kombination (min)	$\bar{X}_2$ d.Kontrolle (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (min)	Verzögerung $\bar{X}_1-\bar{X}_2$ (%)	σ_1	σ_2	t	df	Signifikanzniveau
			Luminal + Atropin							
Luminal + Atropin										
5o,o	o,5	19o,5	1o2,2	88,3	86,4	34,781	14,997	4,66	3	*
25,o	o,5	114,2	1o4,o	1o,2	9,8	41,129	6,683	o,48	3	n.s.
25,o	1,o	17o,6	1o4,o	66,6	64,o	21,362	7,ooo	4,93	2	*
25,o	o,5	13o,2	1o3,o	27,2	26,4	11,982	5,597	4,11	3	*

Tab. 26

			Aldrin + Atropin							
Aldrin + Atropin										
1,o/2dies	1,o	189,5	12o,8	68,7	56,8	36,187	32,928	3,43	5	*
1,o/1dies	1,o	16o,8	113,5	47,3	41,7	41,432	27,268	2,33	5	n.s.

Tab. 27

			Chloramphenicol + Atropin							
Chloram.+Atropin										
4oo,o	1,o	253,o	126,2	126,8	1oo,5	58,889	27,636	4,77	5	**

Tab. 28

Herrn Prof. Dr. med. W. Schmid gilt mein aufrichtiger Dank für die Überlassung des Themas und die stets hilfsbereite Unterstützung sowohl bei den Untersuchungen in seinem Institut als auch bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 6. März 1943 wurde ich als Tochter des Facharztes für innere Krankheiten, Dr. med. Th.W. Schleining und seiner Ehefrau Erika, geb. Nolte, in Marburg/Lahn geboren. Ostern 1949 trat ich in die Freie Waldorfschule in Marburg ein und legte dort am 7. März 1962 die Reifeprüfung ab.

Meine vorklinischen und klinischen Semester studierte ich an der Philipps-Universität Marburg, wo ich am 31. Oktober 1964 die zahnärztliche Vorprüfung und am 26. Juli 1967 das Zahnmedizinische Staatsexamen bestand.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

In Marburg: Bommer, Bücher, Cleve, Deicher, Delbrück, Dimroth, Dölle, Gedigk, Hennis, Hering, Heuser, Hohorst, Janke, Karlson, Klingenberg, Korb, Kottmeyer, Lang, Mahr, Mann, Marx, Maurath, Niemeyer, Niessing, Pantke, Petry, Pfütz, Rodeck, Rosemann, Salfeld, Schiff, W. Schmid, Schmidt, Seidel, Siegert, Siess, Staib, Streicher, Strohmeyer, Vogt, Walcher.